Nilai *Mean Corpuscular Volume* (MCV) Sebagai Petunjuk Ketaatan Minum Obat pada Penderita HIV

Rudolf Andean Manullang, Rudi Wisaksana, Rachmat Sumantri
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Pengobatan antiretroviral (ARV) pada penderita HIV mengubah secara dramatis prognosis penderita HIV tetapi memerlukan ketaatan pengobatan yang sempurna. Hingga saat ini penilaian ketaatan pengobatan ARV merupakan hal yang sulit dikerjakan karena ketiaadaan metode penilaian yang ideal tetapi dapat digunakan sehari-hari di klinik. Pada penderita HIV yang mendapat pengobatan ARV, evaluasi ketaatan minum obat ARV sangat penting. Ketidaktaatan minum obat pada penderita HIV memberikan konsekuensi yang beragam, seperti kegagalan pengobatan, resistensi obat, dan terbentuk *strain* virus baru. Kegagalan pengobatan yang terjadi akan menimbulkan efek besar terhadap penderita dan keluarganya dari segi ekonomi maupun sosial mengingat sebagian besar penderita HIV adalah pria usia produktif. Evaluasi ketaatan minum obat dengan optimal lebih baik dibandingkan dengan menunggu terjadi kegagalan virologis. Nilai *mean corpuscular volume* (MCV) merupakan parameter hematologis yang sederhana dan dapat membantu proses evaluasi ketaatan minum obat. Perlu diperhatikan pada penderita HIV yang mendapat obat zidovudin atau stavudin, tidak terdapat makrositosis sebelum pengobatan, dan keadaan medis atau obat lain yang dikomsumsi penderita yang berpengaruh pada nilai MCV. Pemeriksaan *viral load*, CD4, dan keadaan klinis penderita tetap merupakan parameter utama yang harus digunakan dalam menilai respons pengobatan di sarana yang memadai.

Kata kunci: ARV, HIV, ketaatan minum obat, MCV

Mean Corpuscular Volume (MCV) As an Assessment of Adherence to Anti Retroviral Treatment in HIV Patients

Abstract

Anti retroviral (ARV) in HIV patients dramatically changed the prognosis of patients with HIV but requires perfect adherence to treatment. Until now the assessment of adherence to ARV treatment is difficult because ideal method of assessment to use in day-to-day practice is unavailable. Adherence to treatment for HIV patients receiving ARV is very important since the inconstancy resulted in several problemb such as treatment failure, drug resistance, and the development of new virus strain. Treatment failure will resulted in magnitude effect both for the patients and family since patients usually are productive age males. To evaluate treatment adherence is much better than waiting for virology failure. Mean corpuscular volume (MCV) value is a basic hematology parameter that can be used to evaluate the process of treatment adherence. The use of this parameter needed to take into account patients with zidovudine or stavudine treatment, ensure there is no macrocytosis before treatment and other medical status or drug consumed which can contribute to MCV value. Viral load, CD4, and patients clinical status still become the main parameter to be used to evaluate treatment responses on HIV patients in adequate facilities.

Key words: ARV, HIV, MCV, medication adherence

Korespondensi: Rudi Wisaksana, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Jl Pasteur 38 Bandung, 40161 *e-mail*: rudiw98@gmail.com

Pendahuluan

Permasalahan HIV di Indonesia masih menjadi masalah besar di bidang kesehatan pada saat ini, bahkan UNAIDS menyatakan bahwa Indonesia memiliki pertumbuhan angka kejadian HIV yang tercepat di Asia.[1] Kasus infeksi HIV di Indonesia terus meningkat terutama pada generasi muda. Hingga saat ini tercatat 21.770 kasus HIV yang dilaporkan dari 36 kabupaten/kota di 16 provinsi. Di Jawa Barat terdapat 3.798 kasus, terbanyak setelah DKI Jakarta dan Jawa Timur.[2]

Saat ini obat-obat antiretroviral (ARV) telah digunakan untuk menghambat replikasi virus HIV dengan harapan pulihnya daya tahan tubuh penderita HIV. Kekurangan ARV adalah harus dikonsumsi terus menerus dan disertai ketaatan yang baik. Penderita dengan ketaatan minum obat yang rendah akan meningkatkan risiko resistensi obat yang berujung pada kegagalan pengobatan.[3,4]

Ketaatan minum obat antiretroviral yang tinggi (>95%) amat penting untuk memperoleh respons pengobatan yang baik, dengan demikian penilaian ketaatan minum obat pada penderita HIV menjadi sangat penting. Berbagai macam metode dalam menilai ketaatan minum obat penderita HIV telah dikembangkan, antara lain metode perkiraan *provider*, *self-reporting* penderita, menghitung pil, *medication event monitoring system* (MEMS), monitor kadar obat, dan tes identifikasi pil.[3,4] Metode-metode tersebut memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing dan hingga saat ini belum ada metode penilaian ketaatan minum obat yang ideal.

Beberapa obat ARV seperti *zidovudine* (AZT) atau *stavudine* (d4T) dapat mengakibatkan makrositosis pada penderita HIV yang secara teratur mengonsumsinya. Dalam artikel ini akan dijelaskan mengenai peranan *mean corpuscular volume* (MCV) sebagai parameter ketaatan minum obat AZT atau d4T pada penderita HIV.

Ketaatan Minum Obat ARV

Ketaatan minum suatu obat adalah kemampuan penderita mengonsumsi obat sesuai dengan anjuran dalam suatu kurun waktu tertentu.[5] Ketaatan minum obat yang disebut tinggi adalah bila penderita mengonsumsi minimal 95% dosis obat dari yang seharusnya. Tingkat ketaatan minum obat ARV yang tinggi amat dibutuhkan dalam memberikan efek pengobatan jangka panjang dan mencegah terbentuknya resistensi virus. Ketaatan minum obat sangat penting, terutama dalam hal penatalaksanaan infeksi HIV. Ketidaktaatan minum obat dapat mengakibatkan mutasi virus hingga terbentuk *strain* virus yang resisten terhadap obat, terjadi kegagalan dalam pengobatan, dan progresivitas penyakit.[6-8] Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk menilai ketaatan minum obat ARV, adalah dengan melalui perkiraan *provider*, *self-reporting* penderita, menghitung pil, *medication event monitoring system* (MEMS), monitor kadar obat, dan tes identifikasi pil.[9]

Self-reporting merupakan cara yang baik untuk menilai ketaatan minum obat, tetapi terdapat kekurangannya, antara lain metode ini cenderung akan *overestimate* (berlebihan) dalam memberikan perkiraannya. Metode ini menuntut penderita untuk bersikap jujur dan terbuka, sedangkan metode perkiraan *provider* untuk menilai ketaatan minum obat tidak dianjurkan.[9]

Memonitor kadar obat merupakan metode yang mahal dan tidak dapat digunakan untuk mengukur semua jenis obat ARV. Metode ini tidak digunakan secara rutin untuk menilai ketaatan minum obat. Kadar obat yang dinilai pun hanya kadar sesaat dan tidak dalam jangka panjang. *Medication event monitoring system* (MEMS) biasanya hanya digunakan untuk melakukan penelitian. Metode ini menggunakan alat yang akan dapat mencatat setiap kali tutup botol obatnya terbuka. Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan antara MEMS dan prediksi respons virologis.[9]

Metode hitung pil dan pencatatan farmasi tidak terlalu diterima oleh *provider*. Metode ini membutuhkan waktu yang lama dan penderita harus membawa obat mereka saat berobat.[9] Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara metode *pill identification test* (PIT) dan *self-reporting*. Pada metode ini, penderita diminta untuk membedakan obat ARV yang diberikan.[9]

Penilaian ketaatan minum obat yang paling ideal hingga saat ini belum ada. Martin dkk.[10] menyatakan MEMS terbukti telah memberikan penilaian ketaatan minum obat yang paling baik, sedangkan Walshe dkk.[6] menyatakan bahwa hitung pil dapat menjadi pilihan jika biaya tidak tersedia.

Kendala penilaian ketaatan minum obat

lainnya adalah lamanya waktu yang dibutuhkan untuk berkonsultasi guna menilai ketaatan minum obat itu. Subjektivitas yang tinggi juga memengaruhi kemampuan perkiraan *provider* dalam menilai ketaatan penderita. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa supresi *viral load* berhubungan dengan penilaian ketaatan minum obat dengan metode *self-reporting* penderita, namun tidak dengan memakai metode perkiraan *provider*.[6] Penelitian Walshe dkk.[6] menunjukkan *self-report* penderita dalam menilai ketaatan minum obat memiliki sensitivitas 39,2% dan spesifisitas 57,5%. Petugas medis cenderung *underestimate* (merendahkan) tingkat ketaatan minum obat pada penderita terutama apabila penderita bekerja atau memiliki pendapatan yang rendah.[6] Berbagai metode lain memiliki beberapa kekurangan, antara lain biaya yang tinggi untuk mengukur konsentrasi obat dalam darah, atau bias yang cukup tinggi pada metode catatan minum obat dari penderita.[4,11]

Faktor-faktor yang memengaruhi ketaatan minum obat pada penderita HIV bermacam-macam. Menurut Do[12] terdapat faktor kontekstual dan faktor individu yang merupakan faktor yang memengaruhinya. Faktor kontekstual terdiri atas faktor yang berpengaruh pada pengobatan, misalnya karakteristik penyakit penderita, berat atau tidaknya keadaan umum penderita, lamanya pengobatan, progresivitas penyakit seiring dengan berjalannya waktu, nilai CD4, infeksi oportunistik, stadium klinis HIV, dan jenis pengobatan yang digunakan (efek samping dan dosis).[5,12]

Faktor konseptual lainnya berkaitan dengan fasilitas kesehatan, seperti ketersediaan obat yang baik, waktu kerja yang panjang, biaya, jarak tempuh, waktu tempuh ke sarana kesehatan, perlengkapan dan pemeriksaan yang tersedia, tim konseling yang baik, dan ada atau tidaknya fasilitas khusus seperti metadon. Faktor lain adalah ada atau tidaknya dukungan keluarga dan masyarakat, status pernikahan, jumlah anak, keberanian membuka statusnya kepada keluarga dan masyarakat (*disclosure*), stigmata dari keluarga dan masyarakat, serta sering atau tidaknya penderita mengikuti program-program pendidikan atau kegiatan lainnya, dan tingkat kepercayaan penderita terhadap layanan kesehatan, keluarga, serta masyarakat.[5,12]

Faktor individual yang dapat memengaruhi ketaatan minum obat terdiri atas 4 (empat) faktor. Pertama, karakteristik sosial demografi meliputi jenis kelamin, usia, etnik, pendidikan, dan pekerjaan. Kedua, gaya hidup antara lain pengguna alkohol atau obat-obatan terlarang. Ketiga, kesadaran penderita sendiri dalam mengetahui keadaan sakitnya dan pengobatan teratur. Keempat, adalah masalah kesehatan mental yang berupa depresi, ansietas, atau stress.[12]

Faktor-faktor yang tersebut di atas perlu diperhatikan untuk mendorong ketaatan minum obat dengan baik, sehingga akan didapatkan respons pengobatan yang baik, meningkatnya kualitas hidup, dan memiliki kesehatan mental yang baik.[5,12]

Obat Antiretroviral Golongan *Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI)

Sejak ditemukannya pada tahun 1996, obat ARV sudah berhasil menurunkan angka morbiditas dan juga angka mortalitas penderita infeksi HIV secara bermakna.[13] Pada saat ini terdapat beberapa golongan obat ARV antara lain:

Zidovudine (AZT)

AZT (*3'-azido-3'-deoxythymidine*) merupakan obat ARV pertama yang ditemukan. Inhibisi fosforilasi *thymidine monophosphate* oleh AZT *monophosphate* dicurigai mengakibatkan defisiensi *thymidine triphosphate* intraseluler. AZT menghambat *reverse transcriptase*, suatu enzim yang diperlukan HIV untuk mengkopi DNA.[13]

AZT sering kali mengakibatkan efek samping anemia yang paling sering terjadi, sehingga sering kali substitusi dengan obat yang lainnya (d4T) perlu dilakukan. Juga perlu diperhatikan bahwa saat ini dosis AZT yang diberikan jauh lebih rendah dibandingkan dengan pada tahun 1980-an, sehingga kejadian anemia akibat AZT menurun dan nilai absolut hemoglobin tidak berbeda antara penderita HIV yang mendapat AZT dan yang tidak mendapat AZT. Anemia yang terjadi sering kali memberikan gambaran makrositosis.[14,15]

Stavudine (d4T)

Stavudine (*2'-3'-didehydro-2'-3'-dideoxythymidine*) adalah obat ARV golongan NRTIs, analog *thymidine*. *Stavudine* (d4T) difosforilasi oleh kinase seluler menjadi trifosfat

aktif. *Stavudine triphosphate* menghambat *reverse transcriptase* HIV dengan mekanisme kompetitif dengan substrat alaminya, *thymidine triphosphate*.

Umumnya d4T diberikan pada penderita HIV dengan anemia, mengingat AZT memiliki efek samping anemia.[9] Asidosis laktat, lipodistrofi merupakan efek samping d4T. Gejalanya adalah penurunan berat badan, mual muntah, nyeri perut, sesak napas, lemah badan, kelemahan anggota gerak, dan terjadi deposit lemak pada bagian-bagian tubuh tertentu.[16] Penggunaan ARV yang semakin luas menimbulkan masalah baru, seperti efek samping obat atau respons pengobatan yang gagal, sehingga dibutuhkan penggantian regimen obat untuk mengatasi hal ini.[17]

Efek samping d4T berupa neuropati perifer, asidosis laktat, dan lipodistrofi membutuhkan penggantian regimen ARV. Efek samping AZT berupa anemia pun membutuhkan penggantian regimen ARV, jika Hb di bawah 8 g/dL. Respons pengobatan yang tidak baik pun membutuhkan penggantian regimen ARV, setelah dipastikan penderita memiliki ketaatan minum obat yang baik.[17]

Zidovudine (AZT) atau *stavudine* (d4T) merupakan obat ARV dari golongan *tyhmidine* analog yang juga dapat meningkatkan *mean corpuscular volume*.[18] Kelainan metabolisme *thymidine* mengakibatkan defek pada sintesis DNA yang mengganggu proliferasi dan maturasi sel sehingga terjadi peningkatan nilai MCV. Efek AZT maupun d4T terhadap peningkatan nilai MCV tidak berbeda.[18]

Makrositosis pada Infeksi HIV

Makrositosis adalah keadaan sel darah merah lebih besar daripada normal, yang dinyatakan dengan *mean corpuscular volume* (MCV) lebih dari 100 femtoliters (fl). Rentang nilai MCV normal adalah 80–100 fl, bergantung pada usia dan referensi laboratorium yang digunakan. Rumus untuk menghitung nilai MCV adalah:[19]

MCV (fl) = [Hematokrit (persen) x 10] / [hitung RBC (10^6/L)][19]

Makrositosis dapat diketahui dari sediaan apus darah tepi atau dari pemeriksaan sel darah merah menggunakan alat. Pemeriksaan apus darah tepi lebih sensitif untuk menilai makrositosis tahap awal, karena pemeriksaan nilai MCV dengan alat menggambarkan volume sel darah merah rat-rata dan tidak dapat mengidentifikasi makrositosis bila jumlahnya tidak banyak.[19]

Faktor yang dapat memberikan hasil positif palsu dalam menilai makrositosis adalah hiperglikemia, leukositosis, kesalahan alat, dan sampel darah yang tidak langsung diperiksa (dibiarkan beberapa jam dalam suhu kamar). Makrositosis dapat dijumpai 1,7–3,6% pada pemeriksaan menggunakan alat. Makrositosis dapat memberikan informasi tambahan dalam mengevaluasi kelainan pada penderita, namun hal ini sering kali diabaikan klinisi, terutama jika tidak disertai dengan anemia.[19]

Penyebab anemia makrositik yaitu defisiensi vitamin B12, folat, obat-obatan, kelainan sumsum tulang (mielodisplasia, leukemia), dan penyakit kronik yang lainnya. Makrositosis yang terjadi pada penderita defisiensi B12 atau folat akibat eritropoesis yang tidak efektif. Vitamin B12 dan folat merupakan koenzim yang dibutuhkan dalam sintesis *thymidine* dan *purine*. Vitamin dan koenzim ini diperlukan dalam proses maturasi semua sel, termasuk sel darah merah, maka pada defisiensi ini dapat terjadi glositis, perubahan kulit, dan penipisan vili usus. Gambaran eritrosit pada defisiensi vitamin B12 atau folat adalah eritroblas besar dengan asinkroni nukleus atau sitoplasma. Kelainan ini terjadi akibat defek pada sintesis DNA yang dapat mengganggu proliferasi dan maturasi sel. Sintesis ini dapat terganggu akibat penggunaan agen kemoterapi tertentu seperti antagonis folat (metotreksat), antagonis purin (6-merkaptopurin), serta pirimidin antagonis (sitosin arabinosid/ara – C).[18]

AZT dan d4T merupakan obat analog *thymidine* yang menghambat secara kompetitif sehingga tidak terjadi proses sintesis DNA yang baik dan terjadi asinkroni nukleus atau sitoplasma sel, hingga pada akhirnya terjadi makrositosis.[18,20] Makrositositosis dapat terjadi pada penderita HIV dalam pengobatan AZT dan d4T, hal ini ini digunakan sebagai parameter laboratorium untuk dapat menilai *adherence* penderita.[20]

Menurut Steele, nilai MCV merupakan suatu penanda ketaatan minum obat pada penderita HIV yang sedang mendapat pengobatan NRTIs. Pada penelitian tersebut dinyatakan terdapat kesesuaian kenaikan nilai MCV terhadap derajat ketaatan minum obat dan mencapai *plateau*

di derajat ketaatan minum obat sebesar 70%.[21] Perubahan ini dapat ditemukan pada beberapa bulan setelah mendapat terapi AZT.[22] Paterson menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara respons virologis dan terjadinya makrositosis, menandakan peningkatan nilai MCV berkorelasi dengan ketaatan minum obat yang adekuat.[4,21]

Makrositosis juga berhubungan dengan penggunaan alkohol dan terdapat penyakit hati. Nilai MCV yang meningkat pada penggunaan alkohol terjadi akibat efek langsung alkohol, pada penyakit hati, dan/atau defisiensi folat.[19] Defisiensi vitamin dan mikronutrien dijumpai pada penderita HIV. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kekurangan vitamin B12 pada 30% penderita. Meskipun demikian, makrositosis dan megaloblastosis jarang ditemukan.

Substitusi parenteral tidaklah memengaruhi kadar vitamin B12 di dalam serum dan tidak memengaruhi gejala klinis. Defisiensi vitamin B12 akibat hanya asupannya yang kurang jarang sekali terjadi. Penderita HIV tampaknya rentan terhadap malabsorpsi vitamin B12 yang umumnya diperberat infeksi maupun kelainan lain pada usus halus.[23]

Tingginya kadar asam folat pada penderita HIV sangat beragam. Dari beberapa penelitian dilaporkan konsentrasinya dalam batas normal, sedangkan Fuchs dkk. melaporkan terdapat 27% penderita dengan defisiensi asam folat. Penelitian terkini menunjukkan tidak terdapat korelasi asam folat atau kadar vitamin B12 dengan kadar hemoglobin.[23]

Simpulan

Pada penderita HIV yang mendapat pengobatan ARV, evaluasi ketaatan minum obat ARV sangat penting. Ketidaktaatan minum obat pada penderita HIV memberikan konsekuensi yang beragam, seperti kegagalan pengobatan, resistensi obat, dan terbentuknya *strain* virus baru.[24] Kegagalan pengobatan yang terjadi akan menimbulkan efek besar terhadap penderita dan keluarga penderita dari segi ekonomi maupun sosial mengingat sebagian besar karakteristik penderita HIV adalah pria usia produktif. Mengevaluasi ketaatan minum obat dengan optimal lebih baik dibandingkan dengan menunggu terjadinya kegagalan virologis.[25]

Nilai MCV merupakan parameter hematologis yang sederhana dan dapat membantu untuk proses evaluasi ketaatan minum obat penderita. Penggunaan ARV perlu memperhatikan hal-hal seperti penderita HIV yang mendapat obat *zidovudine* atau *stavudine*, tidak terdapat makrositosis sebelum pengobatan, dan perlu diperhatikan keadaan medis lain atau obat-obatan lain yang dikonsumsi penderita yang berpengaruh terhadap nilai MCV. Pemeriksaan *viral load*, CD4, dan keadaan klinis penderita tetap merupakan parameter utama yang harus digunakan dalam menilai respons pengobatan penderita HIV di sarana yang memadai.

Daftar Pustaka

1. UNAIDS. AIDS Epidemic Updat; 2007.
2. Perkembangan HIV/AIDS di Indonesia sampai Juni tahun 2010. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2010.
3. Tiyou A, Belachew T, Alemseged F, Biadgilign S. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in resource-limited setting of Southwest Ethiopia. AIDS Research and Therapy. 2010;7(39):doi:10.1186/1742-6405-7-39.
4. Paterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. J Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2002;31(3):s103–6.
5. Bosworth H, penyunting. Improving patient treatment adherence: a clinician's guide. Springer; 2010.
6. Walshe L, Saple DG, Mehta SH, Shah B, Bollinger RC, Gupta A. Physician estimate of anti retroviral adherence in India: poor correlation with patient self-report and viral load. AIDS Patient Care and STDs. 2010;24(3):190–4.
7. Chesney MA. The elusive gold standard: future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:149–55.
8. McNabb J, Ross JW, Abriola K, Turley C, Nightingale CH, Nicolau DP. Adherence to highly active anti retroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. Clin Infect Dis. 2001;33:700–5.
9. World Health Organization. HIV/AIDS treatment and care. Europe: WHO; 2007.
10. Martin GJ, Blazes DL, Mayers DL, Spooner KM. Stavudine-induced macrocytosis during therapy for human immunodeficiency virus

infection. Clin Infect Dis. 1999;29:459–60.
11. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, dkk. Value of patient self-repfection plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to anti retroviral therapy: relatioship to virologic response. Clin Infect Dis. 2001;33:386–92.
12. Do HM. Anti retroviral therapy (ART) adherence among people living with HIV/AIDS (PLHIV) in the North of Vietnam: a multi-method approach. Queensland: University of Technology; 2011.
13. Fischl MA, Richman DD, Greco MH, Cottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, dkk. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. N Engl J Med. 1987;317:185–91.
14. Claster S. Biology of anemia, differential diagnosis, and treatment options in human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 2002:S105–9.
15. Kreuzer KA, Rockstroh JK. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. Ann Hematol. 1997:179–87.
16. World Health Organization. Anti retroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent. Switzerland: WHO; 2010.
17. Ajay S, Monika S, Archana S, Yogesh M. Switch over of anti retroviral (ARV) in AIDS cases. Indian J Sex Transm Dis. 2006;27(2).
18. Petersen K, Hale BR, Wallace MR. Macrocytosis after nucleoside-containing HIV treatment regimens. Infect Dis Clin Pract. 2005;13:65–7.
19. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Research. 2005;4(3):236–41.
20. Groopman JE. Zidovudine intolerance. Rev Infect Dis. 1990;12(5):S501–5.
21. Steele R, Keogh G, Quin J, Fernando S, Stojkova V. Mean cell volume (MCV) changes in HIV-positive patients taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs): a surrogate marker for adherence. Int J STD AIDS. 2002;13(11):748–54.
22. Rivas P, Górgolas M, Fernández-Guerrero ML. Zidovudine and red-cell distribution width. N Eng J Med. 2005;352(20):2141–2.
23. Lichtman M, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Williams hematology. Edisi ke-7. McGraw-Hill Medical; 2007.
24. Bouhnik A, Chesney M, Carrieri P, Gallais H, Moreau J, Moatti J, dkk. Non adherence among HIV-infected drug users: the impact of social instability. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;31(3):149–53.
25. Goldstein K. Adherence in the treatment of HIV and other infectious diseases. Dalam: Bosworth H, penyunting. Improving patient treatment adherence. Springer; 2010. hlm. 265–81.