

Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kenaikan CD4 pada Pasien HIV yang Mendapat *Highly Active Antiretroviral Therapy* dalam 6 bulan Pertama

Indria Yogani¹, Teguh Harjono Karyadi², Anna Uyainah³, Sukanto Koesnoe²

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

²Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo

³Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo

ABSTRAK

Pendahuluan. HIV adalah infeksi yang menyerang sistem kekebalan tubuh dengan CD4 sebagai sel targetnya. Ditemukannya *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) diharapkan mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas HIV. Namun, kenaikan CD4 tidak sama untuk setiap pasien serta terdapat faktor lain yang berhubungan dengan kenaikan CD4 pada pasien HIV.

Metode. Studi kohort retrospektif dilakukan pada pasien HIV rawat jalan di Unit Pelayanan Terpadu HIV Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta selama Mei- Juni 2014.. Data penelitian didapatkan dari rekam medis selama Januari 2004-Desember 2013. Analisis data menggunakan program SPSS dengan uji *Mann Whitney*, uji *Chi Square* atau *Fisher* serta analisis multivariat dengan teknik regresi logistik.

Hasil. Sebanyak 818 subjek diikutsertakan pada penelitian ini. Sebanyak 368 (45%) subjek tidak mengalami kenaikan CD4 seperti yang diharapkan. Median CD4 awal sebelum terapi 56 sel/mm³ dan setelah 6 bulan terapi 130 sel/mm³. Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah CD4 awal, infeksi tuberkulosis dan tingkat kepatuhan dengan kenaikan CD4 dengan nilai p masing-masing <0,001, 0,010 dan <0,001. Hasil analisis multivariat didapatkan bahwa jumlah CD4 awal (p<0,001; OR: 0,996; IK 95% 0,995-0,998), tidak patuh minum obat (p<0,001; OR:2,907; IK 95%: 2,162-3,909), dan infeksi tuberkulosis (p=0,021; OR: 1,527; IK 95%: 1,065-2,190) berhubungan dengan kenaikan CD4 pada pasien HIV yang mendapat HAART.

Simpulan. Jumlah CD4 awal, kepatuhan minum obat, dan infeksi tuberkulosis mempengaruhi kenaikan CD4 pada pasien HIV yang mendapat *Highly Active Antiretroviral Therapy* setelah 6 bulan pertama.

Kata kunci: CD4 awal, HAART, HIV, Kenaikan CD4, Kepatuhan minum obat.

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh yang mengakibatkan kondisi tubuh menjadi lemah. Insidensi infeksi HIV tiap tahun semakin meningkat.¹ Pada tahun 2012, WHO² melaporkan telah terdapat 35,3 juta penduduk yang terinfeksi HIV di seluruh dunia dan 2,1 juta diantaranya kelompok usia dewasa muda (10-19 tahun). Di Indonesia, berdasarkan laporan dari Ditjen P2PL³ pada tahun 2005 dilaporkan terdapat 859 kasus HIV dan meningkat menjadi 7.195 pada tahun 2006, hingga Desember 2013 telah dilaporkan menjadi 127.416 kasus.

Risiko penularan HIV-AIDS di Indonesia paling tinggi berasal dari hubungan seksual (62,5%) diikuti dengan

narkoba suntik (16,1%), perinatal (2,7%) dan homoseksual (2,4%).³ Sampai saat ini, belum ditemukan obat-obatan yang mampu membunuh virus HIV. Namun, dengan ditemukannya obat penghambat replikasi virus HIV yang dikenal dengan *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), maka angka kematian pasien HIV-AIDS dapat diturunkan.⁴

Beberapa penelitian telah menilai faktor-faktor yang memberikan efek terhadap kenaikan CD4, baik itu faktor positif maupun negatif. Faktor-faktor yang memberikan efek positif terhadap kenaikan CD4 pada pasien HIV berdasarkan penelitian sebelumnya adalah jenis kelamin perempuan,⁵ jumlah CD4 awal,⁶ dan tingkat kepatuhan minum obat.^{7,8,9} Sementara itu, kondisi depresi,^{10,11}

stadium HIV lanjut^{12,13} dan faktor risiko IDU^{9,14} memberikan efek negatif terhadap kenaikan CD4. Selain itu, faktor-faktor yang masih mengalami perdebatan dalam hal mempengaruhi nilai CD4 adalah usia,¹⁵⁻¹⁸ indeks massa tubuh¹⁹⁻²¹ infeksi tuberkulosis,²²⁻²⁷ jenis HAART yang digunakan,²⁸⁻³⁰ infeksi hepatitis C^{7,31-34} dan penggunaan obat herbal.^{35,36}

Di Indonesia, masih sedikit penelitian yang membahas mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kenaikan jumlah CD4 pada pasien HIV dan belum ada yang dilakukan dalam skala besar. Peningkatan insidensi infeksi HIV yang besar tiap tahunnya disertai dengan kelompok berisiko adalah usia muda. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan antara usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, faktor risiko infeksi HIV, jumlah CD4 awal, jumlah infeksi oportunistik, stadium klinis HIV, jenis HAART, tingkat kepatuhan minum obat, infeksi TB, ko-infeksi hepatitis C dengan kenaikan jumlah CD4 sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam upaya memperoleh perbaikan respons imunologi dengan cepat, mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis. Penelitian dilakukan di Unit Pelayanan Terpadu (UPT) HIV Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta mulai bulan Mei 2014 sampai dengan Juni 2014. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien rawat jalan di UPT HIV RSUPNKM. Sampel adalah pasien rawat jalan di UPT HIV RSCM mulai bulan Januari 2004 sampai dengan Desember 2013.

Teknik pengambilan sampel dengan mengambil data rekam medis pasien rawat jalan yang terdiagnosis HIV dan dilihat outcome-nya, yaitu ada tidak nya kenaikan CD4 dalam 3 bulan setelah pemberian HAART. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien HIV yang berusia ≥ 18 tahun dan belum pernah mendapat HAART, sedangkan kriteria eksklusi sampel yaitu data pasien yang di *follow up* kurang dari 6 bulan, data pasien yang tidak lengkap dan pasien hamil. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program statistik SPSS.

HASIL

Berdasarkan penelusuran rekam medis UPT HIV RSCM yang didapatkan dari data bulan Januari 2004 sampai dengan Desember 2013, yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini ada sebanyak 818 pasien. Dari 818 subjek

penelitian, sebesar 368 subjek (45%) tidak mengalami kenaikan CD4 sebesar 50 sel/mm³ setelah pemberian HAART selama 3-6 bulan. Proporsi subjek laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Kelompok usia rerata dari subjek adalah 27 tahun, dengan median usia adalah 28 tahun. Usia pasien termuda adalah 18 tahun dan usia paling tua adalah 62 tahun. Jumlah rerata CD4 awal pasien sebelum pemberian HAART adalah 105 sel/mm³, dan setelah pemberian HAART 173 sel/mm³. Karakteristik subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	n= 818
Usia, median (min-maks), tahun	28 (18-62)
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-laki	657 (80,3%)
Perempuan	161 (19,7%)
IMT, median (min-maks)	19,16 (10,48-35,54)
Faktor Risiko HIV, n (%)	
Non IDU	301 (36,8 %)
IDU	517 (63,2%)
CD4 awal, median (RIK)	56 (124)
CD4 akhir, median (RIK)	130 (151)
Stadium Klinis HIV, n (%)	
Stadium I dan II	191 (23.3%)
Stadium III dan IV	627 (76,7%)
Jumlah IO, n (%)	
Jumlah IO ≤ 2	697 (85.2%)
Jumlah IO > 2	121 (14.79%)
Kepatuhan minum obat, n (%)	
Tidak patuh	367 (44.9%)
Patuh	451 (55.1%)
Jenis obat ART, n (%)	
NVP based	499 (61,1%)
EFV based	319 (38.9%)
Tuberkulosis, n (%)	
Ya	433 (52,9%)
Tidak	385 (47,1%)
Hepatitis C, n (%)	
Ya	437 (53,4 %)
Tidak	381 (46,6%)

Keterangan: IMT: Indeks Massa Tubuh; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IDU: Intravenous Drug Use; CD4: Cluster of Differentiation 4; IO: Infeksi Oportunistik; ART: Anti Retroviral Therapy; NVP: Nevirapine; EFV: RIK: Rentang Inter Kuartil.

Hubungan antara usia, IMT, CD4 awal terhadap kenaikan CD4 dinilai dengan analisis bivariat menggunakan uji *Mann Whitney*, untuk melihat perbedaan dua median dari dua kelompok. Kemudian, didapatkan nilai p yang menunjukkan ada tidaknya kemaknaan secara statistik ($p < 0,05$). Sementara itu, untuk melihat hubungan antara jenis kelamin, faktor risiko HIV, stadium klinis HIV, tingkat kepatuhan minum obat, jumlah infeksi oportunistik, jenis HAART, infeksi tuberkulosis, infeksi hepatitis C terhadap kenaikan CD4 dilakukan analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* (Tabel 2).

Setelah dilakukan analisis bivariat, kemudian dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan teknik regresi logistik. Variabel-variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat (Tabel 2) diikutsertakan dalam analisis multivariat. Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada Tabel 3.

DISKUSI

Pada penelitian ini, sebanyak 368 (45%) subjek tidak mengalami kenaikan CD4 seperti yang diharapkan, yaitu sebesar 50 sel/mm³ dalam 3-6 bulan setelah pemberian HAART. Faktor risiko penularan HIV pada penelitian ini

terbesar dari *Intravenous Drug Use* (IDU) sebesar 41,8%. Median jumlah CD4 awal pada penelitian ini adalah 56 sel/mm³, dengan nilai terendah 1 sel/mm³ dan nilai tertinggi 843 sel/mm³. Jumlah CD4 awal yang rendah pada penelitian ini dipikirkan karena sebagian besar subjek penelitian berobat pada stadium klinis HIV III, yaitu kondisinya sudah terjadi infeksi oportunistik yang berat. Sebagian besar subjek penelitian yang datang berobat ke UPT HIV RSCM telah memiliki minimal 1 (33,7%) atau 2 (34,2%) infeksi oportunistik. Hal ini menggambarkan jumlah CD4 awal dan stadium klinis pasien saat pertama kali berobat.

Tabel 2 Hasil analisis bivariat hubungan faktor yang diteliti terhadap kenaikan CD4

Keterangan	Kenaikan CD4		RR IK 95%	P
	Tidak Naik (N=368)	Naik (N=450)		
Usia, median (min-maks), tahun	28 (18-62)	28,5 (20-62)	-	0,112*
IMT, median (min-maks)	19,23 (10,48-30,28)	19,13 (12,7-35,54)	-	0,915
CD4 awal, median (min-maks)	70 (1-843)	43 (1-573)	-	< 0,001*
Jenis Kelamin				
Laki-laki	299 (45,5%)	358 (54,5%)	1,114 (0,786-1,577)	0,544
Perempuan	69 (42,9%)	92 (57,1%)		
Faktor Risiko HIV				
Non IDU	134 (44,5%)	167 (55,5%)	1,030 (0,774-1,371)	0,837
IDU	234 (45,3%)	283 (54,7%)		
Stadium Klinis HIV				
Stadium I dan II	78 (40,8%)	113 (59,2%)	1,247 (0,898-1,731)	0,188*
Stadium III dan IV	290 (46,3%)	337 (53,7%)		
Jumlah IO				
Jumlah IO ≤2	310 (44,5%)	387 (55,5%)	1,149 (0,781-1,692)	0,480
Jumlah IO >2	58 (47,9%)	63 (52,1%)		
Kepatuhan minum obat				
Tidak patuh	223 (60,8%)	144 (39,2%)	3,268 (2,450-4,359)	<0,001*
Patuh	145 (32,2%)	306 (67,8%)		
Jenis obat ART				
1= NVP based	223 (44,8%)	275 (55,2%)	0,967 (0,729-1,284)	0,819
2= EFV based	145 (45,6%)	173 (17,3%)		
Tuberkulosis				
Ya	213 (49,2%)	220 (50,8%)	1,437 (1,089-1,896)	0,010*
Tidak	155 (40,3%)	230 (59,7%)		
Hepatitis C				
Ya	201 (46%)	236 (54%)	1,091 (0,828-1,439)	0,535
Tidak	167 (43,8%)	214 (56,2%)		

Keterangan: IMT: Indeks Massa Tubuh; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IDU: Intravenous Drug Use; CD4: Cluster of Differentiation 4; IO: Infeksi Oportunistik; ART: Anti Retroviral Therapy; NVP: Nevirapine; EFV: Efavirenz; RR: Risiko relatif; IK: Interval Kepercayaan.

*dimasukkan dalam analisis multivariat.

Tabel 3 Hasil Analisis Multivariat Hubungan Usia, Jumlah CD4 Awal, Stadium Klinis HIV, Kepatuhan Minum Obat, dan Infeksi Tuberkulosis Terhadap Tidak Naiknya Jumlah CD4

Variabel	P	OR (IK 95%)
Usia	0,123	1,018 (0,995-1,042)
CD4 awal	< 0,001	0,996 (0,995-0,998)
Stadium Klinis III dan IV	0,323	1,250 (0,803-1,946)
Tidak Patuh Minum Obat	< 0,001	2,907(2,162-3,909)
Tuberkulosis	0,021	1,527 (1,065-2,190)

Keterangan: CD4: Cluster of Differentiation; RR: Relative Risk; IK: Interval Kepercayaan.

Dalam penelitian ini, 58,3% subjek penelitian pada waktu pertama kali berobat berada pada stadium klinis III menurut WHO. Pada stadium klinis III biasanya telah disertai dengan infeksi oportunistik yang cukup berat, seperti kandidiasis oral dan tuberkulosis. Pada hampir sebagian besar subjek penelitian (55,1%) memiliki tingkat kepatuhan yang baik dengan tingkat *adherens*-nya mencapai 90%. Hanya sekitar 11% subjek yang memiliki tingkat kepatuhan minum obat <50%. Tingkat kepatuhan minum obat pasien yang tinggi diharapkan dapat meminimalisir risiko morbiditas dan mortalitas pasien serta mencegah risiko timbulnya resistensi.

Sebanyak 52,9% subjek penelitian datang dengan infeksi tuberkulosis (TB) dan 53,4% disertai dengan ko-infeksi hepatitis C. Tingginya angka kejadian tuberkulosis dikaitkan dengan jumlah CD4 awal <200 sel/mm³ yang menggambarkan adanya penurunan imun seluler yang sangat berat. Ko-infeksi hepatitis C sendiri dikaitkan dengan faktor risiko penularan HIV pada penelitian ini, yaitu IDU.

Pada studi ini, usia tidak memiliki hubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,112$). Hal tersebut diperkirakan karena sebagian besar subjek penelitian pada studi ini berada pada rentang usia dewasa muda. Median usia subjek yaitu 28 tahun pada tiap kelompok sehingga dipikirkan tidak dapat merepresentasikan jumlah pasien pada usia tua.

Indeks masa tubuh (IMT) pada awal kedatangan juga tidak memiliki hubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,915$). Tidak adanya hubungan antara IMT awal dengan kenaikan CD4 dipikirkan karena distribusi nilai IMT diantara kelompok antara kelompok yang tidak naik dan yang naik sama. Sementara itu, jumlah CD4 awal memiliki hubungan dengan kenaikan CD4 pasien ($p<0,0001$). Hubungan antara jumlah CD4 awal dengan kenaikan CD4 dikaitkan dengan masih baiknya kondisi klinis pasien dan sistem imun yang masih baik.

Pada penelitian ini, jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kenaikan CD4 ($p=0,544$). Tidak adanya hubungan antara jenis kelamin dengan kenaikan CD4 disebabkan karena sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki. Selain itu, sebagian besar penularan HIV yang terjadi pada subjek perempuan adalah melalui hubungan seksual dan biasanya baru berobat saat stadium lanjut. Kepatuhan minum obat >90% juga membuat kenaikan CD4 menjadi tidak bermakna pada kedua kelompok berdasarkan jenis kelamin.

Faktor risiko infeksi HIV pada penelitian ini tidak memiliki hubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,837$). Rendahnya kenaikan CD4 pada subjek dengan faktor

risiko IDU diperkirakan karena rendahnya penggunaan dan kepatuhan mengonsumsi HAART pada kelompok IDU. Selain itu, sering terjadinya ko-infeksi virus HCV pada subjek dengan faktor risiko IDU juga memperlambat kenaikan CD4.

Jenis HAART yang diberikan tidak berhubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,819$). Pada studi ini, untuk memudahkan analisis dilakukan pembagian menjadi 2 kelompok, yaitu HAART berbasis *Nevirapine* dan *Efavirenz*. Jumlah subjek yang menggunakan HAART berbasis *Nevirapine* sebanyak 498 subjek (60,8%) dan yang menggunakan HAART berbasis *Efavirenz* sebanyak 318 subjek (39,2%).

Stadium klinis pada saat subjek pertama kali datang juga tidak berhubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,188$). Pada awalnya diperkirakan apabila stadium klinis lanjut (Stadium III dan IV) akan mengalami kenaikan CD4 yang lebih lambat dibandingkan stadium awal. Hal ini didasari oleh adanya jumlah infeksi oportunistik yang lebih berat ditemukan pada stadium lanjut dan biasanya stadium lanjut juga cenderung memiliki jumlah CD4 yang lebih rendah dibandingkan dengan stadium awal.

Jumlah infeksi oportunistik juga tidak memiliki hubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,480$). Hal ini dipikirkan karena sebagian besar pasien datang dengan jumlah infeksi oportunistik (IO) <2 dengan manifestasi IO yang paling ringan adalah kandidiasis oral. Penelitian lain lebih banyak mengaitkan jumlah CD4 dengan kejadian IO yang dialami oleh pasien.³⁷

Kepatuhan pasien mengonsumsi obat berhubungan dengan kenaikan jumlah CD4 ($p<0,001$) dan pada kelompok yang tidak patuh memiliki risiko relative (RR) sebesar 3,268 kali untuk tidak mengalami kenaikan CD4 (IK 95% 2,450-4,359). Tingkat kepatuhan minum obat merupakan hal yang penting dalam penatalaksanaan pasien HIV. Sebab, dengan tingkat kepatuhan minum obat yang kurang terhadap HAART 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. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa untuk mencapai tingkat supresi virus yang optimal mencapai 90-95%, maka semua dosis HAART yang benar tidak boleh terlupakan. Penelitian oleh Kitahata, dkk.³⁸ melaporkan bahwa pasien dengan tingkat kepatuhan minum obat yang kurang memiliki risiko 5 kali lebih tinggi untuk mengalami progresivitas penyakit yang lebih buruk dibandingkan dengan yang tingkat kepatuhan minum obat sedang ($p=0,007$) atau

pasien dengan tingkat kepatuhan minum obat yang baik ($p=0,001$). Tingkat kepatuhan minum obat yang baik juga berhubungan dengan lamanya terjadi kegagalan virologis ($p<0,001$) dan peningkatan CD4 lebih cepat ($p=0,004$) dan menurunkan risiko kematian ($p<0,007$).

Infeksi TB ternyata berhubungan dengan kenaikan CD4 ($p=0,010$). Hubungan antara infeksi tuberkulosis dengan kenaikan CD4 disebabkan karena TB dan HIV sama-sama menggunakan respon imunitas seluler dalam respon klinisnya. Pada pasien dengan HIV, rendahnya nilai CD4 akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi akut dan reaktivasi dari TB. Selain jumlahnya menurun, infeksi HIV juga membuat fungsi sel CD4 dan CD8 menjadi abnormal. Ko-infeksi TB-HIV juga mempercepat progresivitas HIV yang awalnya asimtomatik menjadi stadium AIDS hingga kematian.

Pada penelitian ini, infeksi Hepatitis C tidak memiliki hubungan dengan kenaikan jumlah CD4 ($p=0,535$). Hasil ini diperkirakan karena penggunaan obat-obatan herbal yang diduga dapat meningkatkan aktivasi dari sel T sehingga meningkatkan jumlah CD4. Kemungkinan lain adalah infeksi hepatitis C yang terjadi pada pasien HIV masih stadium awal, sehingga respon imunitas seluler yang terjadi belum berat.

Jumlah CD4 awal memiliki *Odds Ratio* sebesar 0,996 kali untuk tidak mengalami kenaikan CD4 (IK 95%, 0,995-0,998), artinya setiap kenaikan CD4 sebesar 1 sel/mm³ akan menurunkan risiko untuk tidak mengalami kenaikan CD4 sebesar 0,995 kali. Pengaruh antara jumlah CD4 awal dengan kenaikan CD4 didasari oleh kemampuan tubuh untuk memperbaiki sistem imun setelah pemberian HAART. Apabila jumlah CD4 awal yang dimiliki pasien lebih rendah maka kemampuan untuk memperbaiki atau merestorasi juga akan lebih sulit. Selain itu, dengan rendahnya jumlah CD4 maka akan membuat pasien lebih mudah terserang infeksi oportunistik yang makin memperberat kondisi pasien. Maka, semakin tinggi CD4 awal sebelum terapi HAART maka semakin sedikit risiko mengalami penurunan CD4. Oleh sebab itu, diharapkan para klinisi dapat memberikan terapi HAART secara cepat dan tepat apabila telah disingkirkan adanya infeksi oportunistik. Edukasi mengenai penapisan dini HIV pada kelompok berisiko untuk masyarakat umum, terutama kelompok berisiko terkena HIV penting untuk dilakukan, sebab dengan penapisan HIV secara dini dapat meningkatkan kualitas hidup serta menurunkan morbiditas dan mortalitas.

Terkait tingkat kepatuhan, disimpulkan bahwa pasien yang tidak patuh minum HAART memiliki *Odds Ratio* sebesar 2,907 kali untuk tidak mengalami kenaikan

CD4 (IK 95%: 2,162-3,909) bila dibandingkan dengan pasien yang patuh minum HAART. Tingkat kepatuhan memiliki pengaruh yang besar terhadap kenaikan CD4 terkait dengan supresi jumlah virus dan mencegah timbulnya resistensi HAART. Diharapkan berbagai pihak dapat membantu untuk meningkatkan kepatuhan minum obat, mulai dari sistem di rumah sakit, tenaga medis dan dari pasien sendiri. Beberapa cara yang bisa dilakukan diantaranya, edukasi mengenai pentingnya minum obat, adanya pengawas minum obat, mengingatkan jadwal minum obat melalui pesan singkat dan lain sebagainya.³⁹

Infeksi TB memiliki *Odds Ratio* sebesar 1,527 kali untuk tidak mengalami kenaikan CD4 (IK 95%: 1,065-2,190). Hal ini dikaitkan dengan patogenesis dari TB yang sama-sama terkait dengan imunitas seluler, sehingga apabila pada pasien HIV juga terinfeksi TB, maka pemulihan sistem imunitas seluler akan lebih lambat dibandingkan dengan yang tanpa disertai infeksi TB. Oleh sebab itu, penting bagi klinisi untuk menegakkan diagnosis TB pada pasien HIV secara cepat dan tepat, serta pemantauan yang ketat selama pengobatan. Sementara bagi pasien, penting untuk melakukan upaya pencegahan penyakit TB dan pengobatan TB dengan tuntas.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa jumlah CD4 awal, kepatuhan minum obat, dan infeksi tuberkulosis berhubungan dengan kenaikan jumlah CD4 pada pasien pada pasien HIV yang diberikan HAART dalam 6 bulan pertama. Namun, tidak didapatkan hubungan antara usia, jenis kelamin, IMT, faktor risiko HIV, stadium klinis HIV, jenis HAART, jumlah infeksi oportunistik dan ko-infeksi hepatitis C dengan kenaikan jumlah CD4 pada pasien HIV yang diberikan HAART dalam 6 bulan pertama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sandhu Akashdeep, Samra AK. Opportunistic infections and disease implications in HIV/AIDS. *Int J Pharm Sci Invent*. 2013;5(2):47-54.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. WHO Library Catalogue: UNSAIDS, 2013. p.198.
3. Aditama TY. Laporan Perkembangan HIV dan AIDS Triwulan IV Tahun 2013. Laporan final. Jakarta: Departemen Kesehatan (RI). Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2013.
4. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach. Geneva: WHO Publisher, 2013. p.14-146.
5. Maskew M, Brennan AT, westreich D, McNamara L, MacPhail AP, Fox MP. Gender differences in mortality and CD4 count response among virally suppressed HIV positive patients. *J Womens Health*. 2013;2(22):113-20.
6. Robbins GK, Daniels B, Zheng H, Chueh H, Meigs JB, Freedberg KA. Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV Clinic. *J Acquire Immune Defic Syndrome*. 2007;44(1):30-7

7. Hunt KE. Identifying clinical and social factor unfluencing changes in CD4 count in HIV infected adults in Saskatoon, Canada [dissertation]. [Canada]: University of Saskatchewan;2012.
8. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(Suppl 1):S149-55.
9. Lu M, Safren SA, Skolnik PR, Rogers WH, Coady W, Hardy H, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS behav*. 2008;12(1):86-94.
10. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, Schoenbaum EE, Schuman P, Boland RJ, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA*. 2001;285(11):1466-74.
11. Ironson G, O'Leirigh C, Fletcher MA, Laurenceau JP, Balbin E, Klimas N, et al. Psychosocial factors predict CD4 and viral load change in men and women with Human Immunodeficiency Virus in the era of Highly Active Antiretroviral Treatment. *Psychosom Med*. 2005;67(6):1013-21.
12. Ebonyi AO, Agbaji OO, Anejo-Okopi JA, Oguiche S, Agaba PA, Sagay SA, et al. Factors associated with a low CD4 count among HIV-1 infected patients at enrolment into HAART in Jos, Nigeria. *Br J Med Res*. 2014;4(13):2536-45.
13. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(3):324-8.
14. Wood E, Montaner JSG, Yip B, Tyndall MW, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, et al. Adherence to antiretroviral therapy and CD4 T cell count responses among HIV infected injection drug users. *Antivir Ther*. 2004;9(2):229-35.
15. Vigano A, Vella S, Principi N, Bricalli D, Sala N, Salvaggio A, et al. Thymus volume correlates with the progression of vertical HIV infection. *AIDS*. 1999;13(5):F29-34.
16. Hwang KA, Kim HR, Kang Insoo. Aging and human CD4 regulatory T cell. *Mech Ageing Dev*. 2009; 130(8):509-17.
17. Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA. Effect of age and HAART regimen on clinical respon in an urban cohort infected individual. *AIDS*. 2008;22(17): 2331-9.
18. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 c.eell recovery in Human Immunodeficiency Virus-infected patients receiving Highly Active Antiretroviral Therapy: evidence from the Euro SIDA study. *J Infect Dis*. 2001;183(8):1290-4.
19. Denué BA, Ikunaiye PNY, Denué CBA. Body mass index changes during Highly Active Antiretroviral Therapy in Nigeria. *EMHJ*. 2013;19(3):S89-97.
20. Akinboro AO, Onayemi O, Ayodele OE, Meijuni AD, Atiba AS. The impacts of first line Highly Active Antiretroviral Therapy on serum Selenium, CD4 count, and body mass index: A cross sectional and short prospective study. *Pan Afr Med J*. 2013;15(97):1-10.
21. Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholie S, et al. Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in West African adults. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):435-42.
22. Brinkhof MW, Egger M, Boule A, May M, Hosseinipour M, Sprinz E, et al. Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. *Clin Infect Dis*. 2007;45(11):1518-21
23. Nwabuko CO, Ejele OA, Chuku A, Nnoli MA, Chukwuonye II. Prevalence of tuberculosis-HIV coinfection and relationship between tuberculosis and CD4/ESR in HIV Patients in Niger Delta Region of Nigeria. *JDSM*. 2012;2(4):1-4
24. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120(4):213-32.
25. Cingolani A, Cozzi LA, Castagna A, Goletti D, De Luca A, Scarpellini P, et al. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):853-61
26. Andersen AB, Range NS, Changalucha J, Praygod G, Kidola J, Faurholt-Japsen D, et al. CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *BMC Infect Dis*. 2012;12(66):1-7
27. Schomaker M, Egger M, Maskew M, Garone D, Prozesky H, Christopher J, et al. Immune recovery after starting ART in infected patient presenting and not presenting with tuberculosis in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):142-45.
28. Mariam S. Perbandingan respon imunologi empat kombinasi antiretroviral berdasarkan kenaikan jumlah CD4 di Rumah Sakit Dr. H. Marzuki Mahdi Bogor, periode Maret 2006-Maret 2010 [Disertasi]. [Depok]: Universitas Indonesia; 2010.
29. Pillay Prinita, Ford Nathan, Shubber Zara, Ferrand RA. Outcomes for Efavirenz versus Nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2013;8(7):e68995.
30. Wong N, Lee M, Lee P, Lee S. Differential patterns of CD4 recovery following effective treatment with HAART. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(4):18193.
31. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and HCV co infection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;356(9244): 1800-5.
32. Caudai C, Pianese M, Zacchini F, Toti M, Zazzi M, Valensin PE. Longitudinal study in HIV/HCV-coinfected HAART-naïve patients and role of HCV genotype. *J Clin Virol*. 2005;32(2):151-5.
33. Somia SU, Parwati T, Wibawa IDN. Pengaruh virus Hepatitis C pada respon CD4 setelah 6 bulan pemakaian regimen kombinasi antiretrovirus lini pertama pada pasien infeksi HIV. *J Peny Dalam*. 2010;11(2):110-3.
34. Taye S, Lakew M. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Immunol*. 2013;14:23.
35. Tenney louise. *Echinacea*. Utah: Woodland Publishing, 1995. p.11-22.
36. Lee LS, Adrade ASA, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(8):1052-9.
37. Damtie Debase, Yismaw G, Woldeyohannes D, Anagaw B. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2013;6:534
38. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SM, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progreesion to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004;15(12):803-10.
39. Chaiyachati KH, Ogbuaji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Barnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS*. 2014;28(suppl 2):S187-204.