

Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Tertundanya Inisiasi Terapi Antiretroviral pada Pasien dengan Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Factors Related to Delayed Antiretroviral Therapy Initiation in HIV Patients

Dwi Rahayu NLP^{1,2}, Teguh H Karjadi³, Erni J Nelwan⁴, C Martin Rumende⁵

¹Rumah Sakit Hermina, Ciputat, Tangerang Selatan

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Teguh H Karjadi. Divisi Alergi Imunologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: tghsemar59@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Cakupan pemberian obat antiretroviral (ARV) yang semakin luas berdampak positif dengan menurunnya angka kematian dan kesakitan pasien Human Immunodeficiency Virus (HIV)/Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Waktu inisiasi terapi ARV pada pasien HIV juga berhubungan erat dengan penurunan angka kematian dan kesakitan. Tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV menyebabkan angka kematian yang lebih tinggi, yaitu sekitar 10% dibanding yang tidak tertunda. Penelitian ini bertujuan agar dapat dilakukan upaya pengendalian terhadap faktor-faktor tersebut sehingga menurunkan angka kesakitan dan kematian pada pasien HIV.

Metode. Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada pasien HIV rawat jalan dewasa di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta pada pasien yang memulai ARV pertama kali selama periode Januari 2013-Desember 2014. Data didapatkan dari rekam medis pasien. Tertundanya inisiasi terapi ARV dinyatakan bila pasien belum memulai terapi ARV 10 minggu setelah diagnosis HIV. Faktor-faktor yang diteliti adalah jenis kelamin, status pernikahan, tingkat pendidikan, pekerjaan, indeks massa tubuh, status fungsional, stadium klinis HIV dan infeksi oportunistik. Uji regresi logistik digunakan untuk mengetahui hubungan faktor-faktor tersebut dengan tertundanya inisiasi terapi ARV.

Hasil. Berdasarkan hasil *consecutive total sampling* didapatkan 444 pasien yang memulai terapi ARV pertama kali, 107 pasien (24,1%) diketahui tertunda inisiasi terapi ARV dan 337 pasien (75,9%) tidak tertunda. Berdasarkan hasil analisis bivariat didapatkan 3 variabel yang memiliki kemaknaan statistik yaitu stadium klinis lanjut, status fungsional rendah dan adanya infeksi oportunistik dengan nilai p masing-masing yaitu $<0,001$. Pada analisis multivariat lebih lanjut terdapat dua variabel yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV yaitu stadium klinis lanjut (OR: 2,92, IK95% 1,53-7,40, $p=0,02$) dan adanya infeksi oportunistik (OR 1,99, IK95% 1,21-3,29, $p=0,01$).

Simpulan. Stadium klinis lanjut dan adanya infeksi oportunistik merupakan faktor-faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV.

Kata Kunci: tertundanya inisiasi ARV, faktor yang berhubungan, HIV/AIDS

ABSTRACT

Introduction. Increase access towards antiretroviral therapy (ART) contribute to global decrease of HIV-associated morbidity and mortality. Time to initiation of ART in eligible HIV-infected patients is associated with reduction in mortality and morbidity. Delayed initiation of antiretroviral therapy can lead to increased of mortality rate more than 10% compare to early initiation.

Methods. This study was a cross sectional study among adult HIV patients in Out-patient Clinic of HIV Integrated Clinic Cipto Mangunkusumo General Hospital who started ARV therapy for the first time (ART-naïve patients) enrolled from January 2013 to December 2014. The data were extracted from medical records to identify factors associated with delayed initiation ART among HIV patient. Delayed initiation ART was defined as eligible patients didn't initiate ART within 10 weeks after the diagnosis of HIV infection. Factors identified were gender, education level, employment, marital status, WHO clinical stage, BMI, functional status, and the presence of opportunistic infection. Logistic regression test was used to find factors associated with delayed initiation of ART.

Results. There were 444 subjects in this study, which consisted of 107 patients (24.1%) who delayed initiation of ART and 337 patients (75.9%) who didn't delayed initiation of ART. Based on the bivariate analysis, there were three variables statistically significance, which were advanced WHO clinical stage ($p < 0.001$), lower functional status ($p < 0.001$) and the presence of opportunistic infection ($p < 0.001$). Further multivariate analysis showed that there were two variables associated with delayed initiation of ART, which were advanced WHO clinical stage (OR: 2.92, 95%CI 1.53-7.40, $p = 0.02$) and the presence of opportunistic infection (OR 1.99, 95%CI 1.21-3.29, $p = 0.01$).

Conclusions. Advanced WHO clinical stage and the presence of opportunistic infections are factors associated with delayed initiation of ART among HIV patients.

Keywords: delayed initiation of antiretroviral therapy, factors associated, HIV/AIDS

PENDAHULUAN

Penggunaan obat antiretroviral (ARV) secara aktif pada akhir-akhir ini telah tersebar luas, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Meskipun belum mampu menyembuhkan penyakit, cakupan pemberian ARV yang semakin luas tentunya berdampak positif dalam menurunkan angka kematian dan kesakitan, meningkatkan kualitas hidup pasien dengan HIV dan AIDS (ODHA).¹ Angka kematian akibat AIDS secara global menurun sebanyak 30% yaitu 2,3 juta pada tahun 2005 menjadi 1,6 juta pada tahun 2012.²⁻⁵ Hal serupa terjadi di Indonesia, angka kematian pada pasien HIV menurun dari 3,21% pada tahun 2012 menjadi 0,3% pada tahun 2013.⁶

Waktu inisiasi terapi ARV pada pasien HIV juga berhubungan erat dengan penurunan angka kematian dan kesakitan ODHA.⁷ Studi yang dilakukan oleh Zolopa, dkk.⁸ tahun 2009 di Amerika Serikat dan Afrika Selatan melaporkan angka kematian dan progresivitas infeksi HIV lebih rendah pada pasien dengan infeksi oportunistik yang segera memulai ARV. Dari 283 pasien, didapatkan angka kematian yang tinggi pada pasien yang tertunda inisiasi ARV yaitu 24% dibanding pada pasien yang tidak tertunda (14%). Grinsztejn, dkk.⁹ pada awal tahun 2014 juga melakukan studi yang mengidentifikasi bahwa pemberian ARV sedini mungkin menunjukkan angka kematian lebih rendah yaitu sekitar 1% dibandingkan 5% pada pasien yang tertunda inisiasi ARV.

Penelitian yang dilakukan oleh Aliyu, dkk.⁷ tahun 2009 juga melakukan studi di Nigeria yang merupakan negara dengan penderita HIV/AIDS kedua terbanyak setelah Afrika Selatan. Pada penelitian tersebut didapatkan proporsi yang tertunda inisiasi terapi ARV sebesar 26%. Tertundanya inisiasi terapi ARV pada ODHA tersebut dapat berhubungan dengan beberapa faktor, seperti hitung CD4

yang tinggi, status fungsional rendah dan indeks massa tubuh (IMT) rendah.

Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi faktor-faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV/AIDS, begitu pula di Indonesia. Peran infeksi oportunistik, dalam hal ini infeksi TB yang diduga merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV juga belum pernah diteliti. Apabila faktor-faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV diketahui, maka diharapkan dapat dilakukan upaya pengendalian terhadap faktor-faktor tersebut, sehingga menurunkan angka kesakitan dan kematian pada pasien HIV.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan pada pasien HIV positif yang berobat dan mendapat terapi ARV pertama kali di Unit Pelayanan Terpadu HIV (UPT HIV) Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta periode waktu Januari 2013-Desember 2014 yang memenuhi kriteria penerimaan sampel. Kriteria penerimaan sampel meliputi: 1) pasien berusia ≥ 18 tahun; 2) terdiagnosis HIV positif dan memenuhi syarat mendapatkan terapi ARV; dan 3) mendapatkan terapi ARV pertama kali di UPT HIV RSCM. Sementara itu, kriteria penolakan sampel yaitu pasien HIV yang sedang hamil atau menjalani program pencegahan penularan dari ibu ke anak (PPIA).

Metode pemilihan sampel yang digunakan adalah *consecutive total sampling* dengan data yang diperoleh yaitu dari catatan rekam medis. Tertundanya inisiasi terapi ARV dinyatakan bila pasien belum memulai terapi ARV 10 minggu setelah diagnosis HIV. Data yang terkumpul

selanjutnya diolah dengan program SPSS versi 21.0. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square* untuk variabel kategorikal. Jika syarat uji *chi-square* tidak terpenuhi maka digunakan uji Fisher atau uji *Kolmogorov-Smirnov*. Semua variabel hasil bivariat yang memiliki nilai $p < 0,25$ akan dimasukkan ke dalam analisis multivariat dengan analisis regresi logistik. Hasil regresi logistik disajikan dalam bentuk *Odds Ratio* (OR) dengan interval kepercayaan (IK) 95%.

HASIL

Berdasarkan penelusuran rekam medis, terdapat 1.064 pasien HIV baru yang pertama kali memeriksakan diri di UPT HIV RSCM selama periode Januari 2013-Desember 2014. Namun, dari jumlah tersebut, yang memenuhi kriteria penerimaan penelitian sebanyak 444 pasien. Dengan demikian, total subjek pada penelitian ini adalah sebanyak 444 pasien.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N=444
Jenis kelamin, n(%)	
Perempuan	136 (30,6%)
Laki-laki	308 (69,4%)
Umur (tahun), median (min-maks)	34 (19-63)
Pekerjaan, n(%)	
Pegawai negeri/swasta	238 (53,6%)
Wiraswasta	67 (15,1%)
Pelajar/mahasiswa	8 (1,8%)
Tidak bekerja	131 (29,5%)
Tingkat pendidikan, n(%)	
Tidak sekolah	3 (0,7%)
SD	23 (5,2%)
SMP	69 (15,5%)
SMU	224 (50,5%)
Perguruan tinggi	125 (28,1%)
Status pernikahan, n(%)	
Tidak Menikah	207 (46,6%)
Menikah	237 (53,4%)
Kategori CD4 awal, n(%)	
≤ 50 sel/mm ³	166 (37,4%)
51 – 200 sel/mm ³	142 (31,9%)
201 – 350 sel/mm ³	89 (20,1%)
> 350 sel/mm ³	37 (8,3%)
Missing	10 (2,3%)
Indeks massa tubuh (IMT), n (%)	
IMT kurang	144 (32,4%)
IMT normal-lebih	300 (67,6%)
Stadium klinis awal diagnosis, n (%)	
Stadium 1	22 (5,0%)
Stadium 2	56 (12,6%)
Stadium 3	304 (68,5%)
Stadium 4	62 (13,9%)
Status Fungsional, n (%)	
Baring	45 (10,1%)
Ambulatori	205 (46,2%)
Aktif bekerja	194 (43,7%)
Infeksi Oportunistik, n (%)	
Ada	223 (50,2%)
Tidak Ada	221 (49,8%)

Dari 444 pasien tersebut, sebanyak 107 pasien (24,1%) diketahui tertunda inisiasi terapi ARV. Mayoritas subjek berjenis kelamin laki-laki (69,4%) dengan median usia 34 (19-63) tahun. Lebih dari 50% bekerja sebagai pegawai dan sebanyak 50,5% pasien memiliki tingkat pendidikan SMU, serta diketahui bahwa lebih banyak pasien yang menikah (53,4%). CD4 saat awal diagnosis pada 69,3% subjek diketahui < 200 sel/mm³ serta sebanyak 68,5% subjek berada pada kondisi stadium klinis 3. Karakteristik subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1, sedangkan jenis infeksi oportunistik pada subjek dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Jenis infeksi oportunistik

Infeksi Oportunistik	N=223
Tuberkulosis, n (%)	184 (82,5%)
Toksoplasmosis, n (%)	34 (15,2%)
Retinitis CMV, n (%)	3 (1,4%)
Meningitis kriptokokus, n (%)	2 (0,9%)

Pada analisis bivariat, didapatkan sebanyak tiga variabel yang bermakna secara statistik ($p < 0,25$) sebagai faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV, yaitu stadium klinis, status fungsional dan infeksi oportunistik. Kemudian, dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik. Dari hasil uji interaksi, didapatkan interaksi yang kuat antara status fungsional dan infeksi oportunistik ($p < 0,05$). Selanjutnya, dilakukan analisis multivariat dengan memasukkan infeksi oportunistik dan stadium klinis. Dari hasil uji regresi logistik tersebut, didapatkan dua variabel yang mencapai kemaknaan secara statistik yaitu stadium klinis lanjut dan infeksi oportunistik (Tabel 3 dan 4).

DISKUSI

Pada penelitian ini, didapatkan proporsi pasien HIV laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebesar 69,4%. Beberapa penelitian di luar negeri juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu proporsi pasien HIV laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan.^{1,8,10,11} Hasil ini juga hampir sama dengan laporan dari Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Ditjen PP dan PL Kemenkes RI) pada tahun 2014 yang menyatakan bahwa proporsi jumlah pasien HIV/AIDS laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan (65% vs 35%).¹² Akan tetapi, temuan ini berbeda dengan hasil dari penelitian sebelumnya oleh Aliyu, dkk.⁷ di Nigeria yang mendapatkan proporsi pasien HIV perempuan lebih banyak, yaitu sebesar 58,4% pada kelompok tertunda dan 63,9% pada kelompok tidak tertunda. Hal tersebut

Tabel 3. Hasil analisis bivariat faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV

Variabel	Frekuensi		P	Prevalence Ratio (Interval kepercayaan 95%)
	Tertundanya inisiasi terapi ARV	Tidak tertundanya inisiasi terapi ARV		
Jenis kelamin, n (%)				
Perempuan	31 (28,9%)	105 (31,2%)	0,76	0,92 (0,64-1,33)
Laki-laki	76 (71,1%)	232 (68,8%)		
Pekerjaan, n (%)				
Pegawai negeri/swasta	60 (56,1%)	178 (52,8%)	0,62	1,10 (0,75-1,61)
Wiraswasta	13 (12,1%)	54 (16,1%)	0,13	0,85 (0,47-1,51)
Pelajar/mahasiswa	4 (3,7%)	4 (1,2%)	0,33	2,18 (0,96-4,10)
Tidak bekerja	30 (28,1%)	101 (29,9%)	ref	1
Tingkat pendidikan, n (%)				
Tidak sekolah	1 (0,9%)	2 (0,6 %)	0,76	1,30 (0,26-6,63)
SD	6 (5,6%)	17 (5,1%)	0,64	1,02 (0,48-2,16)
SMP	19 (17,8%)	50 (14,8%)	0,83	1,08 (0,66-1,75)
SMU	49 (45,8%)	175 (51,9%)	0,79	0,85 (0,58-1,26)
Perguruan tinggi	32 (29,9)	93 (27,6%)	ref	1
Status pernikahan, n (%)				
Tidak menikah	49 (45,8%)	158 (46,9%)	0,93	0,97 (0,69-1,35)
Menikah	58 (54,2%)	179 (53,1%)		
Indeks massa tubuh (IMT), n (%)				
IMT kurang	39 (36,4%)	105 (31,2%)	0,37	1,19 (0,85-1,68)
IMT normal-lebih	68 (63,6%)	232 (68,8%)		
Stadium klinis				
Stadium lanjut (3 dan 4)	101 (94,4%)	265 (78,6%)	<0,001	3,58 (1,63-7,88)
Stadium awal (1 dan 2)	6 (5,6%)	72 (21,4%)		
Status Fungsional, n (%)				
Baring	12 (11,2%)	33 (9,7%)	<0,001	5,17 (2,39-11,21)
Ambulatori	85 (79,4%)	120 (35,7%)	<0,001	8,04 (4,3-15,03)
Aktif bekerja	10 (9,4%)	184 (54,6%)	ref	1
Infeksi Oportunistik, n (%)				
Ada	73 (68,2%)	150 (44,5%)	<0,001	2,13 (1,48-3,06)
Tidak Ada	34 (31,8%)	187 (55,5%)		

Tabel 4. Hasil analisis multivariat faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV

Variabel	OR (IK 95%)	P
Stadium klinis lanjut	2,92(1,15-7,40)	0,02
Infeksi oportunistik	1,99(2,21-3,29)	0,01

berkaitan dengan program pencegahan penularan dari ibu ke anak sehingga dilakukan tes HIV pada semua wanita hamil yang tersebar luas di Afrika.

Sebagian besar pasien pada penelitian ini memiliki tingkat pendidikan menengah atas (menyelesaikan pendidikan SMU) yaitu sebesar 50,5%. Sebagai pembandingan, hal ini berbeda dengan data yang didapatkan penelitian Aliyu, dkk.⁷ di Nigeria dan Alvarez-Uria, dkk.¹¹, yang berturut-turut mendapatkan sebesar 33,2% dan 52,28% pasien tidak bersekolah atau buta aksara. Hal tersebut berkaitan dengan karakteristik demografis yang berbeda antara Indonesia (Jakarta) dengan Nigeria dan India, yaitu penelitian di negara tersebut melibatkan rumah sakit di pedesaan. Hampir sama dengan status pendidikan, pasien yang bekerja sebagai pegawai, baik pegawai negeri sipil maupun swasta lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pekerjaan lainnya yaitu sebesar 53,6% dan yang

tidak bekerja sebesar 29,5%. Hal tersebut sangat berbeda dengan penelitian Aliyu, dkk.⁷ yang melaporkan bahwa sebanyak 51,7% pasien tidak bekerja.

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini memulai terapi ARV dengan nilai CD4 yang relatif rendah. Jika dibuat pengelompokan menggunakan batasan 200 sel/mm³, maka sebanyak 69,3% subjek dalam penelitian ini memulai terapi ARV dengan CD4 <200 sel/mm³. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh sebagian besar subjek yang datang dalam kondisi stadium klinis lanjut yang biasanya ditandai dengan nilai CD4 yang rendah. Hasil ini serupa dengan penelitian Aliyu, dkk.⁷ yaitu sebesar 60,3% pada kelompok tertunda dan 63,7% pada kelompok tidak tertunda. Pada penelitian Alvarez-Uria, dkk.¹¹ didapatkan lebih dari 79% memiliki CD4 saat awal diagnosis kurang dari 200 sel/mm³. Selain itu, pada penelitian ini juga ditemukan bahwa hanya sekitar 32,4% pasien yang mempunyai IMT <18,5 kg/m². Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian Liu, dkk.¹³ yang mendapatkan proporsi pasien dengan IMT <18,5 kg/m² sebesar 33%.

Jika dilakukan pengelompokan, maka dapat dilihat bahwa pasien HIV yang datang dalam kondisi stadium

lanjut (stadium klinis 3 dan 4 menurut WHO) jauh lebih besar dibandingkan stadium awal (stadium klinis 1 dan 2 menurut WHO) yaitu sebesar 82,4%. Penelitian oleh Aliyu, dkk.⁷ di Nigeria terhadap 1.174 pasien HIV pada tahun 2009-2011 juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu sebesar 74,2%. Penelitian Sinha, dkk.¹⁴ di India juga mendapatkan proporsi pasien dengan stadium 4 jauh lebih besar yaitu 75,8% pada kelompok yang tertunda

Sebagian besar pasien pada kelompok tertunda memiliki status fungsional *ambulatory* sebesar 79,4%, yaitu pasien yang dapat melakukan perawatan diri namun tidak mampu bekerja. Hasil tersebut berbeda pada kelompok tidak tertunda dengan 54,6% subjek memiliki status fungsional aktif bekerja. Hasil ini berbeda dari penelitian Aliyu, dkk.⁷ yang melaporkan bahwa kedua kelompok baik pada kelompok tertunda maupun yang tidak tertunda, sebagian besar aktif bekerja, yaitu sebesar 81,7% dan 90,2%.⁷

Infeksi oportunistik lebih banyak didapatkan pada kelompok tertunda yaitu sebesar 68,2% subjek, sedangkan pada kelompok tidak tertunda sebesar 44,5%. Infeksi oportunistik terbanyak adalah tuberkulosis paru sebanyak 174 subjek (82,5%), kemudian pada urutan selanjutnya berturut turut yaitu infeksi toksoplasmosis (15,2%), retinitis CMV (1,4%) dan meningitis kriptokokus (0,9%). Sebagai pembanding, penelitian Zolopa, dkk.⁸ pada tahun 2009 mendapatkan PCP merupakan infeksi oportunistik terbanyak yaitu 63%. Namun demikian, pada penelitian Sinha, dkk.¹⁴ didapatkan data yang hampir serupa dengan penelitian ini, yaitu sebanyak 87% pasien menderita tuberkulosis.

Pada analisis bivariat didapatkan hasil yang signifikan terkait dengan tertundanya inisiasi terapi ARV yaitu status fungsional baring dengan *Prevalence Ratio* (PR) 5,17 (IK95% 2,39-11,21; $p < 0,01$) dan status fungsional ambulatori memiliki nilai PR sebesar 8,04 (IK95% 4,30-15,03, $p < 0,001$). Status fungsional tidak dimasukkan dalam analisis multivariat karena berdasarkan uji interaksi didapatkan interaksi yang kuat antara infeksi oportunistik dan status fungsional. Infeksi oportunistik dipilih untuk dimasukkan dalam analisis multivariat karena secara klinis dianggap memiliki hubungan yang erat dengan tertundanya inisiasi terapi ARV.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Aliyu, dkk.⁷ yang mendapatkan sebagian besar pasien memiliki status fungsional bekerja, baik pada kelompok tertunda maupun tidak tertunda. Selain itu didapatkan status fungsional baring memiliki kemungkinan tertunda inisiasi terapi ARV empat kali

lebih tinggi dibandingkan yang aktif bekerja. Berdasarkan analisis bivariat pada penelitian ini, adanya keterbatasan fisik berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV dengan status fungsional ambulatori memiliki kemungkinan delapan kali lebih tinggi untuk tertunda dibandingkan aktif bekerja ($p < 0,001$). Sementara itu, status fungsional baring memiliki kemungkinan lebih kecil yaitu lima kali dibanding aktif bekerja ($p = 0,06$). Status fungsional ambulatori lebih tinggi kemungkinan untuk tertunda karena sebagian besar pasien yang tertunda inisiasi terapi ARV memiliki status fungsional ambulatori dibandingkan dengan kelompok yang tidak tertunda. Selain itu, pasien dengan status fungsional baring sebagian besar berada pada stadium klinis empat yang memiliki infeksi oportunistik seperti toksoplasmosis dan meningitis kriptokokus. Kondisi tersebut menyebabkan ARV harus diberikan dalam enam minggu setelah diagnosis, sehingga dipikirkan kemungkinan tertundanya inisiasi ARV lebih kecil dibandingkan ambulatori.

Ditemukannya penurunan status fungsional ini, yaitu pasien sebagian besar tidak mampu bekerja dapat berdampak terhadap status sosio-ekonomi pasien.¹⁵ Hal tersebut akan menyebabkan penurunan kemampuan finansial pasien untuk datang berobat ke klinik, melakukan pemeriksaan laboratorium dan penunjang lainnya, meskipun ARV sendiri sudah digratiskan oleh pemerintah.¹¹ Selain itu, sarana transportasi umum di Indonesia belum menunjang bagi pasien yang memiliki keterbatasan fisik sehingga pasien tidak ada pilihan lain selain memakai sarana transportasi membutuhkan biaya lebih mahal.

Pada analisis multivariat, didapatkan infeksi oportunistik sebagai salah satu faktor risiko tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV (OR 1,99; IK95% 1,21-3,29; $p = 0,007$). Infeksi oportunistik terbanyak adalah tuberkulosis sebesar 82,5%, diikuti toksoplasmosis sebesar 15,2%, retinitis CMV sebesar 1,4% dan meningitis kriptokokus sebesar 0,9%. Angka tersebut berbeda dengan data di Amerika Serikat pada tahun 2000 yang melaporkan bahwa infeksi oportunistik terbanyak adalah PCP, sedangkan TB menduduki peringkat ke-8.¹⁶ Namun demikian, hasil di Amerika tersebut berbeda dengan prevalensi infeksi oportunistik di negara berkembang. Data dari India pada tahun 2008 didapatkan bahwa kandidiasis esofageal menduduki peringkat pertama dengan prevalensi sebanyak 88%, diikuti dengan tuberkulosis sebesar 57% dan infeksi CMV 45%.¹⁷ Hasil yang hampir sama didapatkan di Nepal pada tahun 2009, yaitu tuberkulosis dan kandidiasis oral merupakan infeksi oportunistik terbanyak dengan prevalensi sebesar 61,7%.¹⁸

Selain itu, data yang didapatkan Rubaihayo, dkk.¹⁹ di Uganda pada tahun 2015 juga memberikan hasil yang sama dengan tuberkulosis dengan prevalensi sebesar 61% dan kandidiasis oral sebesar 43%. Penelitian tersebut juga mendapatkan bahwa prevalensi infeksi oportunistik semakin berkurang setiap tahunnya semenjak era pemberian terapi ARV.

Penelitian Chilton, dkk.²⁰ tentang penyebab tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien yang HIV dengan koinfeksi TB didapatkan berbagai alasan yang dikaitkan dengan jumlah CD4. Pada CD4 <100 sel/mm³, toksisitas OAT yang menyebabkan kegagalan multiorgan merupakan penyebab terbanyak. Sementara itu, pada jumlah CD4 >200 sel/mm³, penyebab tertundanya seringkali bukan alasan klinis, antara lain ketakutan efek samping ARV, *adherence* yang buruk terhadap OAT dan CD4 yang tinggi.

Pada penelitian ini didapatkan beberapa penyebab tertundanya inisiasi terapi ARV berkaitan dengan infeksi tuberkulosis yang memiliki prevalensi terbanyak. Penyebab tersebut adalah lamanya waktu yang dibutuhkan untuk diagnosis TB yang merupakan alasan terbanyak yaitu sebesar 72,9%. Waktu yang dibutuhkan untuk diagnosis TB, yaitu saat diagnosis HIV hingga OAT diberikan lamanya sekitar sembilan minggu. Alasan lain adalah alergi obat sebesar 15,9% dan hepatotoksitas imbas obat sebesar 11,2%.

Pada pasien HIV, terdapat kesulitan dalam diagnosis TB. Hal tersebut disebabkan karena adanya perubahan respon imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien HIV, pembentukan kavitas dan transfer basilus ke dalam dahak juga semakin berkurang. Apabila pemeriksaan secara bakteriologis hasilnya negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang (setidak-tidaknya pemeriksaan foto toraks) yang sesuai.²¹⁻²³ Adanya penyebab-penyebab tersebut menyebabkan kemungkinan pasien tertunda inisiasi terapi ARV semakin tinggi pada pasien TB. Oleh karena itu, diharapkan angka ini dapat terus ditekan, mengingat hasil penelitian Naidoo, dkk.²⁴ yang mendapatkan bahwa inisiasi terapi ARV sedini mungkin pada pasien HIV dengan TB akan menurunkan angka mortalitasnya.

Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa stadium klinis HIV menurut WHO sebagai faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV, bermakna secara statistik dengan OR 2,922 (IK95% 1,15-7,40, p=0,02). Berdasarkan hasil tersebut, dapat diartikan bahwa dengan adanya stadium klinis lanjut kemungkinan tertundanya

inisiasi terapi ARV 2,9 kali lebih tinggi. Hal tersebut disebabkan adanya berbagai infeksi oportunistik pada stadium lanjut, dengan jumlah yang terbanyak adalah tuberkulosis. Dengan demikian, kemungkinan tertundanya inisiasi terapi ARV semakin besar.

Hasil penelitian sebelumnya di Nigeria oleh Aliyu, dkk.⁷ menemukan bahwa tidak didapatkan hubungan antara stadium klinis dengan tertundanya inisiasi terapi ARV. Penelitian Sinha, dkk.¹⁴ mendapatkan proporsi pasien dengan stadium 4 sebesar 75,8% pada kelompok yang tertunda. Namun demikian, pada penelitian di India ini, tidak dianalisis lebih lanjut mengenai hubungan antara stadium klinis dengan tertundanya pemberian terapi ARV.¹⁴

Pada penelitian ini, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan dan status pernikahan tidak berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi HIV. Hasil tersebut sama dengan penelitian Aliyu, dkk.⁷ di Nigeria. Sementara itu, terkait dengan indeks massa tubuh, pada penelitian ini didapatkan bahwa indeks massa tubuh tidak berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV. Penulis hanya menemukan satu penelitian sebelumnya yang berusaha melihat hubungan antara IMT dengan tertundanya inisiasi terapi ARV. Penelitian oleh Aliyu, dkk.⁷ mendapatkan bahwa indeks massa tubuh yang rendah merupakan faktor risiko tertundanya inisiasi ARV pada pasien HIV. Indeks Massa Tubuh yang tinggi memiliki efek protektif, yaitu peningkatan IMT 1 kg/m² akan menurunkan 7% kemungkinan tertundanya inisiasi ARV. Menurut Aliyu, dkk.⁷, tertundanya inisiasi ARV disebabkan oleh pasien yang mengalami malnutrisi ataupun tampak sakit berat diberikan suplementasi nutrisi terlebih dahulu sampai dengan terapi TB atau penyakit infeksi oportunistik lainnya diberikan terapi. Perbedaan hasil yang didapat dengan penelitian yang dilakukan oleh penulis kemungkinan berkaitan dengan perbedaan jumlah sampel yang lebih besar pada penelitian tersebut.

Berdasarkan studi literatur penulis, penelitian ini merupakan yang pertama di Indonesia yang memaparkan karakteristik dan faktor-faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV. Sementara di luar negeri, hanya terdapat satu penelitian sebelumnya di yang menilai faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV yaitu penelitian oleh Aliyu, dkk.⁷ di Nigeria. Selain itu, penelitian ini dianggap lebih bisa mewakili karakteristik demografis pasien HIV dewasa di Indonesia yang sebagian besar berjenis kelamin laki-laki, memiliki pekerjaan dan memiliki tingkat pendidikan menengah atas. Namun

demikian, penelitian ini juga memiliki keterbatasan. Salah satu keterbatasan penelitian ini terkait desain potong lintang dengan menggunakan data sekunder, sehingga adanya kemungkinan data yang tidak lengkap dan adanya bias informasi (penulis tidak dapat mengontrol kebenaran atau ketepatan data yang ada di rekam medis).

SIMPULAN

Adanya infeksi oportunistik tuberkulosis dan stadium klinis lanjut merupakan faktor-faktor yang berhubungan dengan tertundanya inisiasi terapi ARV pada pasien HIV. Diketahui bahwa lamanya diagnosis TB merupakan alasan terbanyak tertundanya inisiasi terapi ARV. Dengan demikian, diperlukan suatu regulasi dan kebijakan yang lebih baik berkaitan tahapan diagnosis penyakit tuberkulosis agar dapat didiagnosis dan ditatalaksana dengan cepat dan tepat, sehingga ARV dapat segera diberikan. Penelitian selanjutnya dengan metode yang lebih baik diperlukan untuk membandingkan angka kesintasan hidup pada pasien HIV yang tertunda inisiasi terapi ARV maupun yang tidak tertunda.

DAFTAR PUSTAKA

- Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, et al. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994–2005. *AIDS*. 2008;22(11):1345–54.
- Ortblad KF, Lozano R, Murray CJL. The burden of HIV: insights from the global burden disease study 2010. *AIDS*. 2013;27(13):2003–17.
- United Nations Programme on HIV and AIDS. Global report: UNAIDS report on global AIDS epidemic 2013 [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013 Nov [cited 2014 Dec 4]. 198 p. Available from: <http://www.unaids.org/sites/default>.
- World Health Organization. Global update on HIV treatment 2013: results, impact, and opportunities [Internet]. Geneva: WHO Press; 2013 June [cited 2014 Nov 13]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/updated2013/en>.
- World Health Organization. Abridged report: The global health sector strategy on HIV/AIDS 2011–2015: an interim review of progress, 2014 [Internet]. Geneva: WHO Press; 2014 [cited 2014 Dec 10]. Available from: <http://www.who.int/hiv/amds>.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Laporan situasi perkembangan HIV dan AIDS di Indonesia tahun 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
- Aliyu MH, Blevins M, Parrish DD, Megazzini KM, Gebi UI, Muhammad MY, et al. Risk factor for delayed initiation of combination antiretroviral therapy in rural north central Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):e41–9.
- Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne I, Sanchez A, Hogg E, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individual with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *Plos Med*. 2009;4(5):e5575.
- Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14: 281–90.
- Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006;368(9534):489–504.
- Alvarez-Uria G, Pakam R, Midde M, Naik PK. Predictors of Delayed Antiretroviral Therapy Initiation, Mortality, and Loss to Followup in HIV Infected Patients Eligible for HIV Treatment: Data from an HIV Cohort Study in India. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1–10.
- Indonesia Ministry of Health. Cases of HIV/AIDS in Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI; 2014 Sept [cited 2015 June 5]. Available from: <http://www.spiritia.or.id/Stats/StatCurr.pdf>
- Liu E, Spiegelman D, Semu H, Hawkins C, Chalamilla G, Aveika A, et al. Nutritional Status and Mortality Among HIV- Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy in Tanzania. *J Infect Dis*. 2011;204(282):282–90.
- Sinha S, Shekhar RC, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N, et al. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Indian HIV-Infected Individuals with Tuberculosis on Antituberculosis Treatment. *BMC Infect Dis*. 2012;12(168):1–9.
- Vidrine DJ, Amick BC, Gritz ER, Arduino RC. Functional Status and Overall Quality of Life in a Multiethnic HIV-Positive Population. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17(4):187–97.
- Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindergren ML, et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30(Suppl1):S5–14.
- Chakraborty Nilanjan, Mukerjee A, Santra S, Sarkar RN, Banerjee D, Guha K, et al. Current Trends of Opportunistic Infections among HIV-Seropositive Patients from Eastern India. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(1):49–53.
- Mishra BN, Sinha ND, Shukla SK, Das RN. The Epidemiology of Opportunistic Infection in HIV/AIDS Cases in Nepal. *Indian J Prev. Soc Med*. 2009;40(1):96–100.
- Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-Lule J. Trends in Prevalence of Selected Opportunistic Infections Associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2015;15:187.
- Chilton D, Edwards SG, Pallegirino P, Miller RF. Factors Influencing Delay in Initiating Antiretroviral Therapy Among HIV infected patients Coinfected with Tuberculosis. *Thorax*. 2008;63(10):935–6.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman tatalaksana infeksi HIV dan terapi antiretroviral di Indonesia. Jakarta: Peraturan Pemerintah Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
- World Health Organization. Tuberculosis care with TB-HIV co-management 2007 [Internet]. Geneva: WHO Press; 2007 [cited 2015 Jan 20]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/imai/TB_HIVmodule
- Mendelson M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. *Br Med Bull*. 2007; 81(1):1–6.
- Naidoo K, Baxter C, Karim SSA. When to start Antiretroviral therapy during Tuberculosis treatment? *Curr Opin in Infect Dis*. 2013;26(1):35–42.