

PERBANDINGAN KADAR CD4 SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI ANTIRETROVIRAL PADA PASIEN HIV

Kajian Di Rumah Sakit Sele Be Solu dan Puskesmas Kota Sorong
Provinsi Papua Barat

Elim, Ambar M, Tahono

ABSTRAK Elim Ibelina Mangayun. 2015. *Perbandingan Kadar CD4 Sebelum dan enam bulan Sesudah Terapi Antiretroviral Pasien HIV-AIDS. Kajian di Rumah Sakit Sele be Solu dan Puskesmas Kota Sorong Provinsi Papua Barat*. TESIS. Pembimbing I: Ambar Mudigdo, dr.,SpPA-K., Dr.,Prof, II: Tahono, dr.SpPK-K. Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

Latar Belakang: Papua barat merupakan daerah yang menempati urutan ketujuh angka kejadian tertinggi HIV- AIDS di Indonesia. Sel CD4 merupakan sel yang berperan penting pada progresifitas penyakit HIV-AIDS. Pemeriksaan CD4 merupakan marker monitoring terapi dan prognosis pasien HIV. Peningkatan kadar CD4 pada terapi ARV merupakan indikator keberhasilan terapi ARV.

Tujuan: Membandingkan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi antiretroviral pada pasien HIV-AIDS serta mengetahui efektifitas terapi kombinasi ARV lini I terhadap kadar CD4 pasien HIV- AIDS.

Metode: Desain penelitian kuantitatif eksperimental dengan pendekatan pre dan post terapi. Pengambilan sampel secara konsekutif pada 38 pasien HIV- AIDS di Rumah Sakit Sele be solu dan Puskesmas Sorong. Analisa data dengan uji t berpasangan jika data berdistribusi normal atau *wilcoxon signed rank test* jika data tidak berdistribusi normal.

Hasil: Terdapat perbedaan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi ARV pada pasien HIV-AIDS di Rumah Sakit Sele be solu dan Puskesmas Sorong dengan nilai $p < 0.05$ untuk regimen kombinasi tenofovir, lamivudine dan efavirenz, sedangkan untuk ketiga regimen lainnya tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dengan nilai $p > 0,05$.

Simpulan: Terdapat perbedaan yang signifikan untuk perubahan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi ARV menggunakan regimen terapi kombinasi tenofovir, lamivudine dan efavirenz.

Kata kunci : CD4, ARV, HIV-AIDS

A. Latar Belakang

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan masalah besar yang menjadi ancaman bagi dunia saat ini. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013 melaporkan terdapat sekitar 78 juta orang telah terinfeksi HIV dengan angka kematian sebesar 39 juta per tahunnya. Saat itu dilaporkan bahwa angka kejadian tertinggi berkisar antara usia 15-49 tahun dan hampir tidak ada negara yang bebas dari HIV. Penyakit ini bukan menjadi masalah kesehatan saja namun memberikan dampak yang cukup besar bagi masalah sosial bahkan pembangunan bangsa.¹

Di Indonesia dilaporkan bahwa angka kejadian HIV adalah sebesar 7.335 kasus untuk triwulan Juli-september 2014, sedangkan yang berkembang menjadi AIDS adalah sebesar 176 kasus. Jumlah kasus HIV dan AIDS yang dilaporkan untuk bulan Januari sampai September 2014 adalah sebesar 22.869 kasus dan 1.876 kasus. Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia kasus HIV tertinggi terjadi pada 10 provinsi yaitu Papua sebesar 16.051 kasus HIV dan 10.184 AIDS, Jawa Timur 19.249 HIV dan 8.976 AIDS, DKI Jakarta 32.782 HIV dan

7.477 AIDS, Bali 9.637 HIV dan 4.261 AIDS, Jawa barat 13.507 kasus HIV dan 4.191 AIDS, Jawa tengah HIV 9.032 kasus dan AIDS 3.767, Papua barat HIV sebesar 2.714 kasus dan AIDS sebesar 1.734, Sulawesi Selatan HIV 4.314 dan AIDS 1.703, Kalimantan barat HIV 4.574 dan AIDS 1.699, dan Sumatera utara HIV 9.219 dan AIDS 1.573. Jumlah tersebut semakin meningkat setiap tahunnya terkait dengan banyaknya faktor yang berperan pada rantai penularan HIV- AIDS.²

Berdasarkan Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2011 menyatakan bahwa CD4 merupakan parameter yang perlu dievaluasi secara ketat pada pasien HIV untuk menilai terapi profilaksis kotrimoksazole dan dimulainya terapi ARV.³

Sel CD4 merupakan limfosit yang memiliki peranan penting dalam sistem kekebalan tubuh manusia. Fungsi CD4 berperan untuk merangsang sistem imun agar dapat bekerja dengan baik. Kadar CD4 yang semakin rendah menandakan bahwa sistem kekebalan tubuh kita juga semakin rentan terhadap infeksi

oportunistik. Pemeriksaan CD4 merupakan pemeriksaan untuk penilaian terhadap status imunitas ODHA. Pemeriksaan CD4 melengkapi pemeriksaan klinis untuk diagnosa pasien yang perlu profilaksis infeksi oportunistik dan sebagai marker untuk monitoring terapi pada pengobatan pasien HIV. Tes ini juga dapat digunakan untuk menilai prognosis HIV yang berkelanjutan menjadi AIDS atau kematian.^{4,5,6}

Pemeriksaan *viral load* sangat penting dalam patogenesis HIV/AIDS. Virus HIV menyebabkan kerusakan sel dengan cara berikatan dengan CD4. Kerusakan sel oleh HIV tergantung kepada molekul CD4 yang terdapat pada permukaan sel, dan sel yang banyak memiliki CD4 adalah limfosit. Pemeriksaan CD4 bukan hanya digunakan sebagai dasar diagnosa AIDS dan pemantauan terapi ARV namun lebih jauh pemeriksaan ini merupakan salah satu syarat dalam penegakkan diagnosa terjadinya resistensi ARV. Resistensi obat ARV dapat ditegakkan secara klinis, imunologis pemeriksaan CD4 dan virologis dengan *viral load*. Kegagalan terapi imunologis dapat terjadi apabila setelah diberikan terapi ARV telah

terjadi penurunan jumlah virus namun jumlah CD4 tidak adekuat.³

Pemeriksaan CD4 merupakan salah satu indikator yang penting untuk menilai keberhasilan terapi pada pasien HIV. Hal ini mendasari perlunya dilakukan penelitian tentang kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi ARV pasien HIV untuk menilai keberhasilan maupun adanya kegagalan terapi yang dapat memberikan informasi mengenai terjadinya resistensi terhadap ARV secara imunologi.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi antiretroviral pada pasien HIV-AIDS ?

C. Tujuan penelitian

1. Umum

Membandingkan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi antiretroviral.

2. Khusus

Untuk mengetahui efektivitas terapi ARV terhadap kadar CD4 pasien HIV-AIDS.

D. Manfaat Penelitian

1. Bidang Pelayanan Kesehatan

a. Sebagai landasan untuk mengetahui status imunologi pasien HIV-AIDS.

- b. Sebagai acuan memberikan terapi Antiretroviral kepada pasien HIV-AIDS.
- c. Sebagai landasan untuk mengetahui resistensi obat secara imunologis.

2. Bidang Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Menambah pengetahuan tentang adanya perubahan respon terapi ARV pada pasien HIV yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang mempengaruhi.

3. Bidang Penelitian

Sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya, khususnya penelitian tentang kadar CD4 kaitannya dengan resistensi obat secara imunologis.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian ini tentang perbandingan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi ARV pada pasien HIV-AIDS, sepengetahuan penulis penelitian yang serupa belum pernah dilaksanakan di Sorong Papua Barat. Beberapa penelitian yang terkait dengan penelitian ini diantaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh Sihaan Pauline tentang “Perbedaan kadar CD4 sebelum dan sesudah penggunaan Highly Active antiretroviral Therapy (HAART) pada

penderita HIV di RSUP H. Adam Malik Sumatera Utara” pada tahun 2009. Penelitian ini dilakukan pada 45 subjek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian tersebut didapatkan peningkatan nilai p CD4 96,58 dan hasil uji t didapat – 5,109 dan p value 0,0001 sehingga disimpulkan ada perbedaan yang bermakna kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi ARV.⁷

Penelitian yang lain yang dilaksanakan oleh Krishnan & Sajeeth tentang studi perbandingan kadar CD4 setelah pemberian ARV. Penelitian ini dilakukan secara prospektif pada Januari sampai Juli 2014 pada 261 pasien HIV di District Hospital, Kerala India. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa terjadi peningkatan kadar CD4 471,52 cell/m³ dengan penggunaan terapi zidovudine, lamivudine, nevirapine dan efavirenz setelah 24 minggu. Peningkatan CD4 sebesar 514,43 cells/mm³ setelah terapi ARV kombinasi tenofovir, lamivudine, nevirapine dan efavirenz.⁸

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian ini dilakukan pada subyek pasien HIV- AIDS di RS Sele Be Solu dan Puskesmas Kota Sorong Provinsi

Papua Barat, sedangkan penelitian yang lain dilakukan di Sumatera utara dan India. Penelitian ini juga melakukan perbandingan kadar CD4 HIV-AIDS sebelum dan enam bulan sesudah terapi berdasarkan kombinasi obat untuk lini pertama yang dianjurkan oleh Depkes.

BAB II

METODE DAN CARA PENELITIAN

A. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Laboratorium RS.Sele be Solu dan Puskesmas Remu, Malawei dan Yayasan Agustinus Sorong Papua Barat pada bulan Mei 2014 sampai dengan Maret 2015.

B. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif eksperimental dengan pendekatan pre dan post terapi.

C. Populasi

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien HIV-AIDS yang berobat di Rumah Sakit sele be Solu dan Puskesmas Sorong. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien HIV yang berobat di Rumah Sakit Sele be Solu dan puskesmas Sorong Papua Barat pada bulan Mei 2014 sampai maret 2015. Pengambilan sampel dilakukan secara

konsekutif (berurutan) dan memenuhi kriteria inklusi dan eklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

1. Pasien dewasa umur 20 - 45 tahun
2. Pasien yang minum ARV secara teratur
3. Pasien yang bersedia ikut dalam penelitian ini

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah :

1. Pasien yang tidak minum obat teratur
2. Pasien dengan terapi imunosupresan
3. Pasien HIV dengan kemoterapi
4. Pasien dengan sepsis
5. Pasien dengan malaria
6. Pasien dengan tuberculosis

D. Besar sampel

Pada penelitian ini subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* (berurutan) yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Chithra *et al.*, (2014) tentang perbandingan kadar CD4 setelah terapi ARV di Kerala, India didapatkan pada taraf kesalahan $\alpha = 0,05$ (*confidence interval* 95%) dan $\beta = 0,10$ (*power* 90%) didapatkan nilai $n_1 = 26$ dan $n_2 = 26$ dimana ukuran

besar sampel menggunakan Sampsize kalkulator online dari software komputer dengan menggunakan *comparative study of means*. Alamat website

<http://sampsiz.sourceforge.net/iface/>.

Berdasarkan hasil yang didapat pada perhitungan sampel menggunakan rumus di atas maka pada penelitian ini besar sampel yang dianjurkan adalah 26 sampel.

E. Variabel Penelitian

Penelitian ini memiliki variabel terikat yaitu kadar CD4 diukur dengan alat Alere prima yang menggunakan metode imunofluoresensi sedangkan variabel bebas adalah ARV. Data CD4 pasien pada penelitian ini didapatkan adalah dari data sekunder.

F. Definisi Operasional

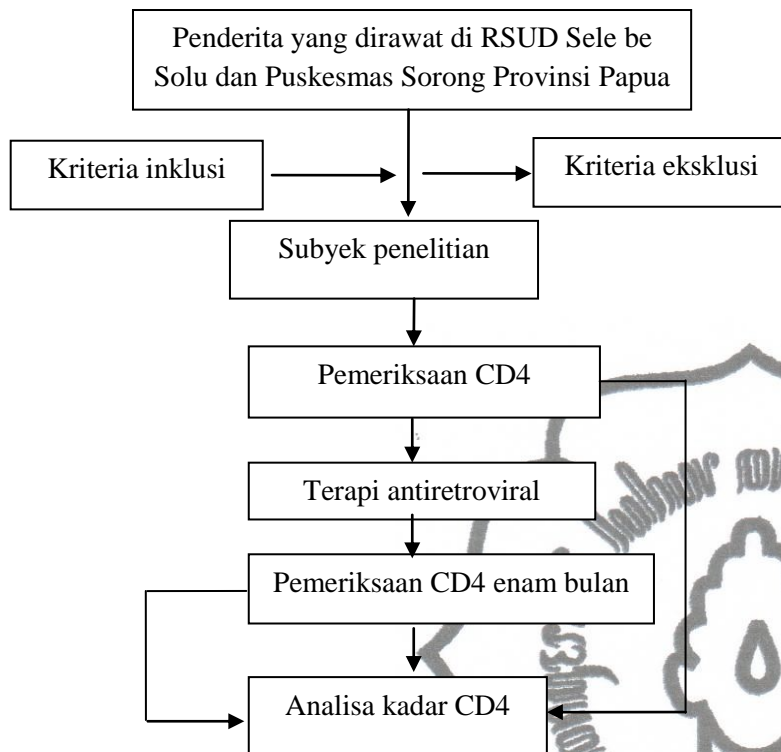
1. *Cluster of Differentiation* adalah sel limfosit T-helper yang memiliki penanda permukaan CD4. Kadar CD4 normal berkisar antar 410 sel/mm^3 sampai 1590 sel/mm^3 . Pengukuran CD4 menggunakan alat Alere prima yang menggunakan metode imunofluoresensi.¹
2. Antiretroviral merupakan obat yang menghambat replikasi HIV. Antiretroviral terdiri atas

Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) terdiri atas zidovudine, stavudine, tenofovir. *Non-Nucleotide reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI) terdiri atas efavirenz dan nevirapine. *Protease Inhibitors* (PIs), *Fusion inhibitors* (FIs), *Antagonists CCR5*, *Integrase strand transfer inhibitors* (INSTI)³

G. Cara Penelitian

Setiap pasien yang datang dan di laboratorium RS selebe solu dan Puskesmas Kota Sorong Provinsi Papua Barat ditentukan apakah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data pasien dicatat meliputi identitas pasien, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Pengambilan darah pasien dilakukan di Instalasi Laboratorium RS selebe solu Sorong. Data yang didapat kemudian dianalisis dengan perhitungan statistik dan dimasukkan ke dalam tabel hasil pemeriksaan.

H. Skema Alur Penelitian



Gambar 10. Skema Alur Penelitian

I. Kontrol Kualitas Internal

Pemantapan mutu hasil laboratorium pada penelitian ini dilakukan dengan uji ketelitian (presisi) dan ketepatan (akurasi) analitik. Uji presisi merupakan uji untuk menilai konsistensi hasil pemeriksaan yaitu kedekatan hasil pengukuran pada bahan uji yang sama. Uji presisi ini meliputi uji presisi hari ke hari (*day to day*).

Presisi diukur dengan rerata, simpangan baku (SB) dan koefisien variasi (KV). Rumus $SB = \sqrt{\sum d^2 / 2n}$, sedangkan rumus $KV = (SB / \text{rerata}) \times$

100%), $d = \text{selisih}$, dan $n = \text{jumlah sampel}$. Nilai KV(%) yang semakin kecil maka semakin kecil metode tersebut.⁹

J. Analisis Statistik

Karakteristik sampel diketahui berdasarkan deskripsi tiap-tiap variabel. Variabel numerik dideskripsikan dengan nilai mean dan standar deviasi, sedangkan variabel kategorik dideskripsikan dengan angka frekuensi dan prosentase. Normalitas data diketahui dengan uji *Shapiro wilk* dengan pertimbangan ukuran sampel $n < 50$. Analisis data berupa uji beda sampel berpasangan dilakukan dengan uji *t (paired samples t test)* jika data berdistribusi normal atau *wilcoxon signed rank test* jika data tidak berdistribusi normal.

K. Prosedur Penelitian

Sebelum melakukan penelitian, pasien diberikan penjelasan mengenai tujuan penelitian dan menandatangani lembar persetujuan pemeriksaan. Semua hasil dicatat dan dikumpulkan dalam bentuk formulir data terpadu, data kemudian dianalisis dengan perhitungan statistik dan dimasukkan dalam tabel penelitian

L. Pertimbangan Etik

Penelitian ini meminta persetujuan komite etika penelitian

biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSDM Surakarta dan pasien dan Dinas Kesehatan Kota Sorong beserta KESBANGPOL Kota Sorong provinsi Papua Barat. Peneliti menjelaskan tentang tujuan dan manfaat penelitian kepada setiap subyek peneliti sebelum dilakukan prosedur penelitian. Setelah subyek mengerti dan setuju mengikuti penelitian, subyek diminta untuk menandatangani surat pernyataan bersedia menjadi subyek penelitian.

M. Validitas Uji Analitik

Validitas uji analitik dilakukan terlebih dahulu sebelum dilakukannya pemeriksaan sampel penelitian. Uji analitik ini menggunakan uji presisi/ketelitian. Uji presisi dilakukan untuk melihat konsistensi hasil pemeriksaan yaitu kedekatan hasil beberapa pengukuran dengan bahan yang sama. Uji presisi dari hari ke hari (*day to day*) dengan melakukan pemeriksaan 1 contoh bahan sebanyak 10 kali pada hari yang berbeda atau saat dilakukannya kontrol harian. Pemilihan contoh darah dilakukan secara acak sesuai volume yang tersedia. Presisi diukur dengan *mean*, *standard deviasi* (SD) dan koefisien variasi (KV). Rumus $SD = \sqrt{\sum d^2/2n}$,

sedangkan rumus $KV = [(SD/mean) \times 100\%]$, *d* = selisih dan *n* = jumlah sampel. Semakin kecil nilai KV (%), maka semakin teliti metode tersebut. Uji presisi dilakukan pada parameter pemeriksaan CD4.

Tabel 1. Hasil uji presisi hari ke hari untuk pemeriksaan CD4

Kadar parameter pemeriksaan CD4	Mean	SD	KV (%)	KV (%) maksimum
	1027,9	4,27	0,41	5

Uji presisi dari hari ke hari pemeriksaan CD4 berturut-turut adalah 0,41%. Hasil KV yang didapatkan semuanya tidak melebihi KV maksimal masing-masing pemeriksaan, sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil uji presisi hari ke hari parameter pemeriksaan CD4 adalah baik dan menunjukkan ketelitian yang konsisten dari waktu ke waktu. Karakteristik Subyek Penelitian

Obyek penelitian ini adalah pasien HIV yang berobat di Rumah Sakit Sele Be Solu dan Puskesmas Kota Sorong Provinsi Papua Barat selama bulan Mei 2014 hingga Maret 2015. Berdasarkan kriteria yang telah ditentukan diperoleh sampel sebanyak 38 pasien. Setiap pasien mendapatkan

terapi pengobatan yang dikategorikan menjadi 4 kelompok regimen yaitu zidovudine + lamivudine + efavirenz, zidovudine + lamivudine + nevirapine, tenofovir + lamivudine + efavirenz, tenofovir + lamivudine + nevirapine. Parameter yang digunakan untuk mengetahui efek terapi adalah CD4.

Sebanyak 38 pasien yang menjadi sampel memiliki rata-rata umur 32,68 tahun (dengan standar deviasi 4,771 tahun). Jumlah tersebut terdiri atas 16 pasien (42,1%) laki-laki dan 22 pasien (57,9%) perempuan. Data stadium klinis menunjukkan bahwa sebagian besar sampel adalah pasien HIV stadium III yaitu sebanyak 22 pasien (57,9 %). Selebihnya adalah 9 pasien (23,7 %) stadium I, pasien (11,5%) stadium IV, dan 6 pasien (9,8%) stadium IV. Deskripsi karakteristik sampel selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2.

Infeksi HIV menyebabkan penurunan imunitas tubuh pasien yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi yang lain. Distribusi infeksi oportunistik menunjukkan bahwa 14 pasien (36,8%) menderita TB, 5 pasien (13,2%) menderita kandidiasis oral, 2 pasien (5,3 %) menderita PPE, 2 pasien (5,3%) menderita herpes

zoster, dan 15 pasien (39,5%) tanpa infeksi oportunistik.

Distribusi jenis regimen terapi menunjukkan bahwa tenofovir + lamivudine + efavirenz adalah regimen yang paling banyak digunakan. Terdapat 25 pasien (65,8%) yang mendapatkan regimen tersebut. Selebihnya ada 6 pasien (15,8 %) yang mendapatkan zidovudine + lamivudine + efavirenz, 6 pasien (15,8%) yang mendapatkan tenofovir + lamivudine + nevirapine dan 1 pasien (2,6%) mendapat zidovudine + lamivudine + nevirapine.

Tabel 2 Karakteristik Sampel

Variabel		Nilai Statistik
Umur (tahun)	Mean +/- SD	32, 68 ± 4,771
Jenis_kelamin,f (%)	Laki-laki	16 (42,1)
	Perempuan	22 (57,9)
Stadium_Klinis	I	9 (23,7)
	II	3 (7,9)
	III	22 (57,9)
	IV	4 (10,5)
Infeksi_opurtunistik	TB	14 (36,8)
	Kandidiasis	5 (13,2)
	Tidak ada	15 (39,5)
	PPE	2 (5,3)
Regimen	Herpes Sozter	2 (5,3)
	AZT+3TC+EFV	6 (15,8)
	AZT+3TC+NVP	1 (2,6)
	TDF+3TC+EFV	25(65,8)
	TDF+3TC+NVP	6 (15,8)

Imunitas tubuh terkait dengan infeksi HIV secara klinis dapat diketahui berdasarkan kadar CD4. Semakin tinggi kadar CD4 semakin baik imunitas tubuh. Pemberian terapi bertujuan untuk meningkatkan kadar

CD4 pada pasien HIV. Berdasarkan tabel 3 hasil pemeriksaan CD4 sebelum terapi dan sesudah terapi ARV enam bulan untuk regimen 1 zidovudine + lamivudine + efavirenz didapatkan kadar CD4 sebelum terapi sebesar 306,83 sel/mm³ (SD = 182,078) sedangkan rerata CD4 sesudah terapi adalah 426,50 sel/mm³ (SD = 176,74). Walaupun terdapat kenaikan dengan penggunaan terapi regimen pertama namun pengujian statistik menunjukkan bahwa kenaikan tersebut tidak signifikan $p = 0,38$ ($p > 0,05$).

Untuk regimen kedua zidovudine + lamivudine + nevirapine pengujian statistik untuk menentukan nilai p tidak dapat dilakukan karena jumlah pasien hanya 1 orang. Kadar CD4 sebelum terapi adalah sebesar 219 ± 0 , sedangkan kadar CD4 sesudah terapi adalah sebesar 618 ± 0 . Terdapat perubahan kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi. Untuk

regimen ketiga tenofovir + lamivudine + efavirenz rata-rata CD4 sebelum terapi adalah sebesar 211,08 sel/mm³ (SD = 173,36) sedangkan rerata kadar CD4 sesudah terapi ARV 6 bulan adalah sebesar 367,56 sel/mm³ (SD = 183,56). Pengujian statistik menunjukkan bahwa terdapat kenaikan yang signifikan ($p < 0,05$) untuk kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi ARV selama 6 bulan dengan menggunakan regimen ketiga. Regimen keempat yaitu tenofovir + lamivudine + nevirapine rerata kadar CD4 sebelum terapi adalah 297,57 sel/mm³ (SD = 240,86) sedangkan sesudah terapi ARV adalah sebesar 358,14 sel/mm³ (SD = 157,09). Data kadar CD4 pada regimen ini memperlihatkan adanya kenaikan kadar CD4 sesudah terapi namun dengan pengujian statistik tidak menunjukkan perubahan yang signifikan ($p > 0,05$).

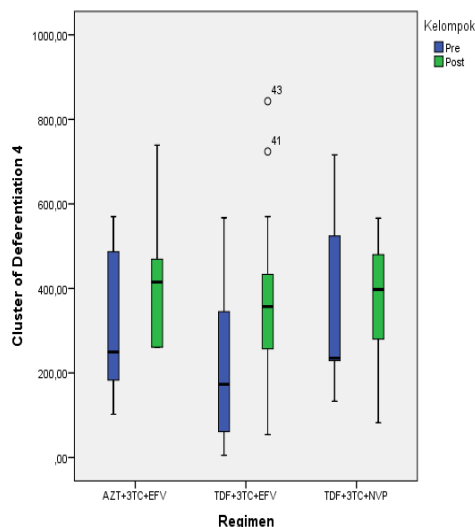
Tabel 3. Perbandingan Kadar CD4 Sebelum dan Sesudah Terapi Pengobatan

Variabel	Mean	N	Std. Deviation	p	
CD4_pre	306,8333	6	182,07846	,380	Regimen 1
CD4_post	426,5000	6	176,74360		
BB_Pretx	57,00	6	11,367	,019	
BB_posttx	67,17	6	8,183		
CD4_pre	211,0800	25	173,36448	,000	Regimen 3
CD4_post	367,5600	25	183,56654		
BB_Pretx	52,68	25	11,908	,002	

BB_posttx	57,04	25	14,690		
CD4_pre	297,5714	7	240,86432	,433	Regimen 4
CD4_post	358,1429	7	157,09278		
BB_Pretx	50,43	7	10,130	,103	
BB_posttx	53,43	7	11,341		

Keterangan: ⁺ Uji beda pre dan post untuk CD4 dilakukan dengan paired sample t test (data kenaikan CD4 berdistribusi normal)

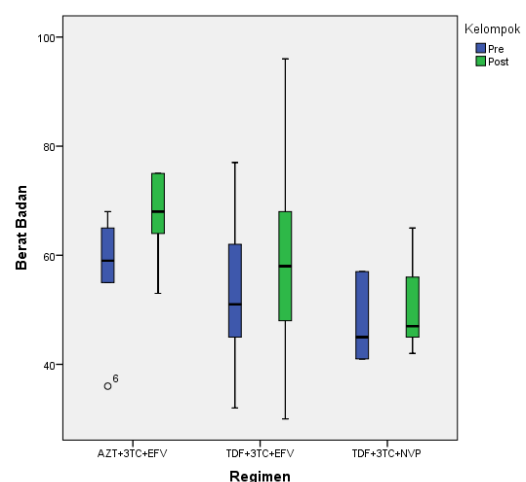
* $p < 0,05$ artinya hasil uji beda signifikan.



Gambar 1. *Boxplot* Kadar CD4 Sebelum dan 6 bulan Sesudah Terapi ARV

Terapi pengobatan apapun jenis regimennya bertujuan sama yaitu meningkatkan kadar CD4. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa apabila sampel dibagi menurut jenis regimen terapi selalu terdapat kenaikan kadar CD4 pada tiap-tiap kelompok. Pada penilaian statistik untuk kenaikan kadar CD4 tertinggi dialami pasien dengan regimen terapi tenofovir + lamivudine + efavirenz dengan rata-rata kenaikan sebesar 156,48 (SD = 179,61). Kenaikan tertinggi kedua dialami pasien dengan

regimen terapi zidovudine + lamivudine + efavirenz dengan rata-rata kenaikan sebesar 119,67 (SD = 304,62). Pasien dengan regimen terapi tenofovir + lamivudine + nevirapine mengalami kenaikan kadar CD4 terendah dengan rata-rata kenaikan sebesar 21,83 (SD = 176,08). Hasil di atas membuktikan bahwa regimen kombinasi tenofovir + lamivudine dan efavirenz merupakan terapi kombinasi yang meningkatkan kadar CD4 lebih baik dibandingkan dengan regimen satu dan empat.



Gambar 2. *Boxplot* berat badan sebelum dan enam bulan sesudah terapi ARV

Terapi pengobatan yang diberikan kepada pasien ternyata juga berpengaruh signifikan terhadap berat badan. Berdasarkan gambar 2 diketahui bahwa rata-rata berat badan awal dari pasien yang menggunakan regimen pertama adalah 57,0 kg (SD = 11,367 kg) sedangkan rata-rata berat badan sesudah terapi pengobatan adalah 67,17 kg (SD = 8,18 kg). Pengujian statistik menunjukkan bahwa kenaikan tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$) walaupun dari data yang didapatkan hampir semua pasien yang diterapi mengalami peningkatan berat badan. Untuk regimen terapi yang kedua terdapat peningkatan sekitar 13 kg sesudah diterapi ARV selama 6 bulan dimana berat badan awal adalah 47 kg sedangkan sesudah terapi terdapat peningkatan berat badan menjadi 60 kg. Terdapat perubahan yang signifikan untuk berat badan pasien yang menggunakan regimen ketiga dengan nilai $p < 0,05$. Rerata berat badan awal adalah 52,68 kg (SD = 11,90) sedangkan berat badan sesudah terapi 6 bulan adalah 57,04 kg (SD = 14,69), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian obat ARV pada pasien HIV berpengaruh terhadap peningkatan berat badan. Hasil

perubahan berat badan pada kelompok pasien yang menggunakan regimen keempat ternyata tidak terdapat perubahan yang signifikan $p > 0,05$ walaupun hasil sesudah terapi menunjukkan peningkatan berat badan. Rerata pada awal terapi pasien memiliki berat badan sebesar 50,43 kg (SD = 10,13) sedangkan sesudah terapi rerata berat badan pasien adalah 53,43 kg (SD = 11,34).

N. PEMBAHASAN

Sebanyak 38 pasien yang menjadi sampel pada penelitian ini diperkirakan memiliki umur rata-rata 32,68 tahun dengan standar deviasi 4,77 tahun. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa angka kejadian HIV di kota Sorong diperkirakan mengalami peningkatan pada usia 30 tahun. Data penelitian ini berbeda dengan kejadian HIV yang dilaporkan pada tahun 2013 di Amerika Serikat sebanyak 8053 kasus (81%) terjadi pada umur 20-24 tahun, angka ini mengalami peningkatan yang sebelumnya dilaporkan pada tahun 2010 sebesar 31%.

Data kasus yang dilaporkan oleh Depkes pada tahun 2014 di Indonesia mengenai insiden HIV tertinggi pada usia 20-29 tahun 15,89 % dan pada usia 20-29 tahun sebesar 18,35%.

Secara keseluruhan prevalensi HIV terjadi pada usia reproduktif dengan kecenderungan penularan melalui hubungan seksual heretoseksual maupun homoseksual, transfusi darah, jarum suntik maupun penularan dari ibu ke janin. Kasus HIV yang dilaporkan oleh Depkes pada tahun 2014 adalah sebesar 30.001 kasus untuk laki-laki dan wanita sebesar 16.149 kasus. Insiden HIV pada penelitian ini lebih tinggi pada wanita 22 (57,9%) dibandingkan laki-laki, hal ini kemungkinan berkaitan dengan penularan secara seksual dari pasangan yang heteroseksual serta terkait juga dengan tingkat pengetahuan pasien akan HIV, sosial, ekonomi, dan kesadaran pasien akan penggunaan kondom, serta adat istiadat yang berlaku di Papua mengenai pernikahan.²

Richarson *et al.*, 2014 menyatakan bahwa wanita usia 15-24 tahun cenderung muda terinfeksi HIV dibandingkan dengan laki-laki usia muda, hal ini terjadi karena usia muda merupakan usia yang masih labil sehingga muda sekali untuk terlibat dalam seks bebas tanpa penggunaan kondom dan narkoba.¹⁰

Infeksi oportunistik merupakan infeksi yang timbul karena adanya

imunosupresi. Infeksi ini dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, jamur, parasit. Keadaan ini terjadi karena penurunan kadar CD4 yang berperan penting pada sistem imunitas. Infeksi oportunistik karena bakteri yang sering timbul adalah tuberkulosis maupun pneumonia, infeksi virus misalnya herpes zoster, sedangkan kandidiasis oral merupakan salah satu bentuk infeksi yang disebabkan oleh adanya jamur.¹¹

Distribusi infeksi oportunistik yang ditemukan pada penelitian ini menunjukkan bahwa 14 pasien (36,8%) menderita tuberkulosis, 5 pasien (13,2%) menderita kandidiasis oral, 2 pasien (5,3%) menderita PPE, 2 (5,3%) pasien dengan herpes zoster dan 15 pasien (39,5%) lainnya tanpa infeksi oportunistik. Penelitian ini menjelaskan dari sekitar 14 pasien yang menderita *tuberculosis*, 13 pasien diantaranya berada pada stadium III dan 1 pasien stadium I, 10 diantaranya memiliki kadar CD4 < 200 sel/mm³ dan 4 pasien kadar CD4 > 200 sel/mm³. *Candidiasis oral* merupakan infeksi oportunistik yang ditemukan pada pasien HIV dengan rerata kadar CD4 pada kisaran 200-

400 sel/mm³.

Infeksi oportunistik yang muncul pada pasien HIV seperti didapatkan pada penelitian ini disebabkan karena virus HIV menyerang sel T helper (Th) CD4 sehingga menyebabkan penurunan dalam jumlah maupun fungsi sel Th. Sel Th merupakan sel yang memiliki peranan penting pada sistem imun untuk menentukan status imunitas seseorang. Infeksi akan menyebabkan respon imunitas seluler yang diperankan oleh *Cell Mediated Immunity* (CMI) dan *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTLs) tidak berlangsung dengan baik sehingga tubuh sangat rentan terhadap infeksi bakteri, virus maupun jamur. Penderita HIV mengalami penurunan pada fungsi fagositosis dan kemotaksis oleh makrofag terhadap adanya organisme intraseluler seperti toksoplasma gondii dan oral candidiasis sehingga menyebabkan resiko yang tinggi untuk mudah terpapar oleh mikroorganisme.^{12,13,14}

Penelitian ini sesuai dengan penjelasan dari Madkar et al., 2012 mengenai hubungan antara kadar CD4 dengan terjadinya infeksi oportunistik pada pasien HIV. Infeksi *Cryptosporidiosis* biasanya terjadi pada kadar CD4 50 sel/mm³,

Moxoplasmosis cryptococcosis, cytomegalovirus, mycobacterium avium complex, cytomegalovirus terjadi pada kadar CD4 100 sel/mm³. *Pneumocystis carinii pneumonia, Esophageal candidiasis, Mucocutaneous herpes* cenderung terjadi pada kadar CD4 200 sel/mm³. *Oral candidiasis dan tuberculosis* terjadi pada kadar CD4 300 sel/mm³ sedangkan pada kadar CD4 400 sel/mm³ infeksi oportunistik yang terjadi adalah *herpes zoster*. Resiko terjadinya infeksi oportunistik terkait dengan stadium HIV yang dialami pasien. Semakin tinggi stadium HIV semakin besar pula resiko untuk terjadinya infeksi oportunistik. Pada penelitian ini di dapatkan bahwa infeksi tuberculosis dan kandidiasis oral cenderung terjadi pada stadium III dan IV. Infeksi tuberculosis dapat terjadi pada awal infeksi HIV dan berlangsung terus sejalan progresifitas penyakit. Dilaporkan bahwa tuberculosis merupakan salah satu penyebab tertinggi kematian akibat infeksi oportunistik pada pasien HIV.^{15,16}

Penelitian yang dilakukan oleh Goud dan Ramesh pada tahun 2014 di India menyatakan bahwa ada hubungan antara kadar CD4 dengan

kejadian infeksi oportunistik. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa infeksi oportunistik berupa *tuberculosis* berhubungan dengan kadar CD4 sekitar 237,02/ μ L, *candidiasis* 189,07/ μ L, *Criptococcosis* 62,89/ μ L, *pneumocystosis* 141,73/ μ L, *parasitic diarrhoea* 246,67/ μ L. Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa *tuberculosis* menempati urutan tertinggi untuk kejadian infeksi oportunistik pada HIV sebesar 56 % kasus, dan *candidiasis* menempati urutan kedua setelah *tuberculosis* sebesar 46%.^{17,18}

Damtie *et al.*, 2013 melakukan penelitian untuk menilai hubungan antara kadar CD4 dengan kejadian infeksi oportunistik pada 360 orang dewasa yang terinfeksi HIV dan telah diterapi ARV dari bulan Februari 2012 sampai dengan april 2013 di Gondar University Hospital Ethiopia. Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar CD4 dengan kejadian infeksi oportunistik pada pasien HIV. Kadar CD4 < 200 terkait dengan infeksi oportunistik berupa *candidiasis oral* (OR = 27,20, $p < 0,001$) dan *tuberculosis* (OR = 940, $p < 0,001$)

yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan.¹⁹

Virus HIV menyebabkan penekanan pada sel CD4 karena virus ini membentuk ikatan dengan reseptor permukaan sel CD4 dan mengakibatkan terjadinya penurunan sistem imunitas sehingga tubuh menjadi rentan terhadap infeksi. Infeksi yang berlangsung terus dapat menyebabkan malnutrisi dan penurunan berat badan.²⁰

Pemberian ARV diharapkan dapat meningkatkan CD4 dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun sebesar 50- 150 sel/mm³. Peningkatan status imunitas ini akan meningkatkan penyembuhan infeksi oportunistik yang timbul, meningkatkan asupan makanan serta penggunaan nutrisi dalam tubuh.

Pada penelitian ini perhitungan CD4 dilakukan menggunakan alat PIMA Alere yang direkomendasikan oleh WHO. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa penggunaan Alere Pima POCT untuk perhitungan CD4 dapat digunakan untuk menggantikan alat CD4 yang menggunakan metode flowcytometry. Penelitian yang dilakukan oleh tambunan tahun 2015 pada 41 sampel pasien HIV di RS. Dr. Moewardi Surakarta didapatkan hasil bahwa nilai

rata-rata sel limfosit CD4 yang diukur dengan CD4 PIMA Alere adalah $226,32 \pm 172,09$ sedangkan nilai rata-rata sel limfosit CD4 yang diukur dengan flowcytometry sebagai standar baku emas adalah $232,07 \pm 162,51$ dengan nilai $p > 0.05$. Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara hasil perhitungan sel limfosit CD4 dengan PIMA dan flowcytometry sehingga alat PIMA dapat digunakan untuk menggantikan pengukuran CD4 dengan metode flowcytometri.²¹

Kombinasi terapi ARV lini pertama yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan standar Depkes tahun 2011 yaitu kombinasi pertama zidovudine + lamivudine + efavirenz, kombinasi kedua yaitu zidovudine + lamivudine + nevirapine, kombinasi ketiga tenofovir + lamivudine + efavirenz, kombinasi keempat adalah tenofovir + lamivudine + nevirapine. Terdapat 1(1,6%) pasien yang mendapat terapi kombinasi ARV pertama, 6 (9,8%) kombinasi kedua, 6 (9,8%) kombinasi ketiga, 25(41,0%) mendapat kombinasi keempat. Corbeau & Reynes pada tahun 2011 menyatakan bahwa pemberian HAART tidak hanya meningkatkan jumlah dan

kualitas sel CD4 saja namun juga memperbaiki fungsi sel ini yang terganggu selama infeksi HIV berlangsung. Penelitian yang dilakukan oleh Smith dkk melaporkan bahwa adanya hubungan antara pentingnya peranan peningkatan jumlah sel T CD4 selama 4 minggu pertama terapi dengan banyaknya jumlah jaringan timus yang terbentuk. Sel T yang baru ini menghasilkan kode untuk reseptor sel T yang berperan pada suatu sistem imunitas.^{3,22}

Antiretroviral (ARV) yang digunakan pada penelitian adalah golongan obat *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI). Kedua obat ini digunakan pada lini pertama pemberian ARV. Kombinasi obat yang digunakan pada lini pertama adalah dua obat golongan NRTI ditambah dengan salah satu obat dari golongan NNRTI. Antiretroviral golongan NRTI yang digunakan pada penelitian ini terdiri atas zidovudin, lamivudin, dan tenofovir.²³

Golongan NNRTI bekerja untuk menghambat aktivitas enzim polimerase DNA sehingga terjadi apoptosis mtDNA HIV.²⁴ Golongan

NNRTI yang digunakan pada penelitian ini adalah nevirapine dan efavirenz. Nevirapine merupakan obat yang memiliki aktivitas melawan HIV-1. Nevirapine merupakan obat yang memblokir aktivitas RNA dan DNA polymerase dengan cara mengganggu sisi katalitik enzim. Nevirapine sebaiknya diberikan kombinasi dengan antiretroviral lainnya untuk meningkatkan efek terapinya. Efavirenz merupakan obat yang berperan sebagai inhibitor pada DNA polymerase sehingga RNA tidak dapat diubah menjadi DNA yang siap untuk pembentukan provirus yang baru.²⁵

Berdasarkan kombinasi regimen terapi yang diberikan pada penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat kenaikan kadar CD4 untuk masing-masing regimen terapi ARV lini pertama. Terapi kombinasi zidovudine + lamivudine + nevirapine mengalami kenaikan kadar CD4 yang tertinggi setelah 6 bulan yaitu sebesar 399,000 berturut-turut diikuti oleh kombinasi tenofovir + lamivudine + efavirenz sebesar 156,48, kombinasi zidovudine + lamivudine + efavirenz sebesar 119,67 dan terakhir adalah kombinasi tenofovir + lamivudine dan nevirapine sebesar 21,83. Walaupun kenaikan

CD4 untuk kombinasi obat kedua cukup tinggi yaitu 399,00 namun hasil ini tidak dapat digunakan untuk menentukan efikasi terapi pada kelompok obat ini karena pasien yang mendapatkan terapi hanya satu orang sehingga signifikansi perubahan CD4 tidak dapat dinilai. Kelompok obat yang mengalami perubahan signifikan pada kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi adalah kelompok regimen ketiga yaitu tenofovir + lamivudine + efavirenz dengan nilai $p < 0,005$ dan rerata kenaikan CD4 156,48 (SD=179,61). Velen *et al* pada tahun 2013 melakukan penelitian untuk membandingkan efektivitas tenofovir, zidovudine dan stavudine sebagai lini pertama terapi ARV berdasarkan perubahan pada CD4 dan viral load. Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa tenofovir merupakan obat yang lebih baik dibandingkan dengan stavudine dan zidovudine.²⁶

Beberapa penelitian yang disebutkan diatas menyimpulkan bahwa kombinasi tenofovir + lamivudine dan efavirenz lebih baik efektivitasnya karena berdasarkan penelitian sebelumnya terbukti lebih cepat menurunkan kadar viral load dan meningkatkan CD4 dibandingkan

dengan kombinasi yang lainnya, bahkan dilaporkan bahwa penggunaan kombinasi tenofovir ini dapat mengurangi viral load pada tingkat yang rendah.

Tenofovir merupakan analog nukleotida yang memiliki bioavailabilitas sebesar 25% dengan kemampuan maksimal berada di dalam darah pada 2 sampai 2,5 jam. Waktu paruh obat ini sekitar 13 sampai 14 jam. Tenofovir ini tidak dipengaruhi oleh interaksi dengan obat lain sehingga kerjanya lebih efektif karena dimetabolisme di hepar. Lamivudine sendiri merupakan inhibitor HIV-1 dan HIV-2 yang poten yang memiliki kemampuan bioavailabilitas sebesar 80% dengan waktu paruh setinggi 5 hampir 7 jam. Efavirenz sendiri merupakan obat golongan 2 NNRTI yang memiliki efek menghambat DNA polymerase. Kombinasi ketiga obat ini saling melengkapi dalam fungsinya serta interaksi ketiga obat ini tidak saling mempengaruhi satu dengan lainnya sehingga lebih efektif untuk menurunkan kadar CD4 pasien HIV (2,23)

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahmadani *et al.*, 2008 melakukan penelitian

perbandingan efikasi beberapa kombinasi antiretroviral pada pasien HIV/AIDS ditinjau dari kenaikan CD4 di RS. Dharmais Jakarta pada tahun 2005-2006 pada 151 pasien setelah 6-12 bulan terapi. Kombinasi keempat jenis ARV tersebut adalah kombinasi I (Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz), kombinasi II (Lamivudin + Zidovudin + Nevirapin), kombinasi III (Lamivudin + Stavudin + Efavirenz) dan kombinasi IV (Lamivudin + Stavudin + Nevirapin). Keempat kombinasi terapi tersebut memberikan hasil yang signifikan pada perubahan kadar CD4. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ada perbedaan kenaikan CD4 pasien HIV/ AIDS yang mendapatkan ARV kombinasi II dengan III ($p=0.032$) sedangkan kombinasi lainnya tidak memiliki efek yang bermakna. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa dari keempat kombinasi terapi ARV yang terbaik adalah kombinasi II dan III ²⁷

Nathan *et al.*, 2013 bekerjasama dengan WHO melakukan penelitian kohort di Athena menyimpulkan bahwa pada random *clinical trial* pada sejumlah 1242 pasien HIV yang diberikan kombinasi obat lini I lamivudine dan emtricitabine tidak ada perbedaan yang bermakna pada

perubahan viral load ($rr = 1,03$ dengan *confidence interval* 95%). Pada penelitian ini juga menjelaskan bahwa penggunaan lamivudine dapat meningkatkan kegagalan virologi 3 kali dibandingkan dengan efavirenz ($RR\ 2,99$ dan $CI\ 95\%$).²⁸

Gallant *et al.*, 2006 melakukan penelitian pada 517 pasien HIV di *Charles River Laboratories*. Penelitian ini dilakukan untuk menilai kombinasi ARV antara regimen tenofovir, emtricitabine dan efavirenz dibandingkan kelompok yang menggunakan baseline terapi azidovudine ditambah lamivudine 2 kali sehari dan efavirenz. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pada minggu ke 48 setelah diberikan terapi ARV terdapat penurunan yang signifikan regimen tenofovir, emtricitabine dan efavirenz untuk kadar viral load < 400 copies/m serta peningkatan kadar CD4 dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan azidovudine dan lamivudin.²⁹

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pada pemberian regimen ARV lini I untuk keempat kombinasi obat terdapat kenaikan kadar CD4 untuk regimen terapi yang berbeda. Regimen ketiga yaitu kombinasi antara tenofovir, lamivudine dan efavirenz

terbukti secara signifikan meningkatkan kadar CD4 lebih efektif setelah 6 bulan terapi dibandingkan kedua regimen terapi lainnya.

O. KETERBATASAN PENELITIAN

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah perhitungan kadar CD4 hanya diambil setelah 6 bulan post terapi ARV sehingga belum dapat menilai secara maksimal efikasi terapi ARV terhadap kadar CD4 serta jumlah sampel yang belum merata untuk masing-masing regimen, serta tidak dilakukannya perhitungan viral load yang dapat memberikan gambaran mengenai replikasi virus secara langsung. Pemeriksaan ini dapat memberikan gambaran mengenai efikasi terapi ARV dan kecenderungan ke arah terjadinya resistensi terhadap ARV.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi pada rentang waktu yang lebih panjang misalnya 6 bulan dan 12 bulan sebelum dan sesudah terapi ARV dengan melibatkan pengukuran kadar CD4 dan viral load sehingga dapat memonitoring efikasi terapi ARV secara lebih maksimal.

P. SIMPULAN

Berdasarkan hasil pengujian dan pembahasan pada penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar CD4 sebelum dan enam bulan sesudah terapi ARV pada pasien HIV-AIDS di Rumah Sakit Selebe Solu dan Puskesmas Sorong untuk kombinasi regimen tenofovir, lamivudine dan efavirenz, sedangkan untuk kombinasi yang lainnya tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Q. SARAN

Berdasarkan adanya keterbatasan pada penelitian ini dianjurkan untuk melakukan penelitian lanjut mengenai perhitungan kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi ARV setelah 6 bulan, 12 bulan dan 18 bulan dengan jumlah sampel yang merata. Pemeriksaan viral load dapat dipertimbangkan untuk memantau efikasi terapi ARV bersama dengan penilaian kadar CD4.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Natural history of HIV infection. In: WHO, *Laboratory Guidelines for enumerating CD4 T Lymphocytes in the context of HIV/AIDS*. New Delhi. 2007; pp 8-10.
2. Depkes. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia. 2014. Available from : spiritia.or.id/Stats/SataCurr.pdf.
3. Depkes. Kegagalan terapi ARV. Dalam: Pedoman nasional tatalaksana klinis infeksi HIV dan terapi antiretroviral pada orang dewasa. Jakarta, 2011. pp. 37-49.
4. WHO. Clinical and Laboratory monitoring of antiretroviral therapy in resource-limited and unlimited settings. WHO. Western Pacific 2000; (4): 1-4.
5. Sadr-El, W.M., Lundgren, J.D., Neaton, J.D., Gordin, F., Abrams, D., Arduino, R.C. Cd4 + Count-Guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2283-96.
6. Maurice, R.G., O'Gorman, Zijenah, L.S. CD4 T cell measurements in the management of antiretroviral therapy- A review with an emphasis on pediatric HIV-infected Patients. *Clinical Cytometry*. 2008;74(1): 19-26.
7. Sihaan, P.I. Perbedaan kadar CD4 sebelum dan sesudah penggunaan highly active anti Retroviral therapy (HAART) pada penderita HIV di RSUP H.Adam Malik pada tahun 2009. *Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara*. 2009;1-65.
8. Krishnan C.R dan Sajeth C.I. A comparative study of antiretroviral therapy induced CD4 T-cell changes among HIV infected patients. *Int.Res.J.Pharm*. 2014; 5(9): 1-4.
9. Mangili, A., Murman, D.H., Zampini, A.M., Wanke, C.A. Nutrition and HIV infection: Review of weight loss and wasting in Era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living Cohort..*Clinical Infectious Disease*. 2006;42:836-42.
10. Saidu A.S., Bunza D.A., Abubakar A., Adamu T., Ladan M.J., et al. A survey of opportunistic infections in HIV Seropositive patients attending major hospitals of Kebbi State, Nigeria, Bayero. *Journal of Pure and Applied Sciences*. 2009; 2:70-74.
11. French, M.A. HIV/AIDS: Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009; Vol (48): 101-7.
12. Babu A. S.R., Chandra T.J., Ramachandramouli B., Kumari E.L. Opportunistic Infections vs Immune Suppression Among HIV seropositive individuals in East Godavari District, Andhra Pradesh. *Global Journal of Medical research*. 2014;14(2):1-7.

13. Sharma, S.K, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res.*2011;134 :866-77.
14. Sechin C, Deorukhar, Saini S. Opportunistic infections in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients from rural tertiary care hospital of western Maharashtra. *International Journal of Biomedical and Advanced Research.* 2012;3(12): 908-911.
15. Komati S., Shaw P.A., Subbs N.,Mathibedi M., Malan L., *et al.* Tuberculosis risk factor and mortality for HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS.* 2010;24 : 1849-55.
16. Goud, T.G, dan Ramesh. Opportunistic infections among HIV patients attending Tertiary Care hospital, Karnataka, India. *Int. J. Curr. Microbiol.App.Sci.* 2010;3(4): 824-9.
17. Dunggal S., Chugh T,S., Dunggal A,K.. HIV and malnutrition: Effects on immune System.*Clinical and Development Immunology.* 2012; Vol (10): 1-8.
18. Tambunan B. Perbandingan jumlah limfosit CD4 metode imunofluorescence dengan metode flowcytometri. *Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi klinik UNS.* 2015; Pp: 1-11.
19. Cameron, P.U, & Kelly, M. HIV immunopathology. *Infectious Diseases Unit, The Alfred Hospital Melbourne.* 2010; Available from : www.ashm.org.au/images/.../HIV/hiv_management-chapter_2.pdf
20. Departement of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of a antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2006. Available from : <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
21. Anglemyer A., Rutherford G.W., Easterbrook P.J., Horvath T., Vitoria M., *et al.* Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS.* 2014;28(2): S105-118.
22. Louisa M dan Setiabudy R. Antivirus. In: Syarif A., Estuningtyas A., Muchtar A., Arif A., Bahry B.F *et al. Farmakologi dan Terapi.* 5ed.Jakarta: FKUI; 2007.p. 638-663.
23. Velen K., Lewis J.J., Charalambous S., Grant A., Churchayrd G.J., Hoffman C.J. Comparative of tenofovir, zidovudine, or stavudine as part of first-line antiretroviral therapy in a resource- limited-setting : A Cohort Study. *Plos One.* 2013;8(5): e64459.
24. Rahmadani Y, Andrajati R, Andalusia R. Perbandingan efikasi beberapa kombinasi antiretroviral pada pasien HIV/AIDS ditinjau dari kenaikan jumlah CD4 rata-rata (Analisis data rekam medis di RSK Dharmais Jakarta tahun 2005-2006). *Majalah Ilmu Kefarmasian.* 2008;(5) 2: 67-74.
28. Nathan I., Shuleb Z., Hill A., Victoria M., Dohery *et al.*Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine. A systemic review and meta- analysis of randomized trial. *Plos One.* 2013.8(11); e79981.
29. Gallant J.E., De Jesus E., Aristos J.R., Pazniak A.C., Gazzard B., Campo R.E., *et al.* Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Eng I J Med.* 2006; 354(3): 251-60.