



## Determinan Perubahan Kadar CD4 pada Orang Dengan HIV/AIDS Koinfeksi TB

Atika Aulia<sup>✉</sup>, Sri Ratna Rahayu, Lukman Fauzi, Galuh Nita Prameswari  
Universitas Negeri Semarang, Indonesia

### Article Info

*Article History:*  
Submitted 12 Agustus 2021  
Accepted 18 Agustus 2021  
Published 24 Oktober 2021

*Keywords:*  
determinants, CD4 levels,  
PLWHA coinfection with TB

**DOI:**  
<https://doi.org/10.15294/ijphn.v1i3.49005>

### Abstrak

**Latar Belakang:** Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa tuberculosis masih menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian pada ODHA sebesar 25%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui determinan atau faktor yang mempengaruhi perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung. **Metode:** Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan atau desain penelitian yang digunakan adalah kohort retrospektif. Jumlah sampel yang ditetapkan sebesar 77 sampel. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah register dan rekam medis pasien. Data dianalisis menggunakan uji Chi Square dan Fisher.

**Hasil:** Hasil menunjukkan bahwa usia (RR=1.050 dan p=1,000), jenis kelamin (RR=0.810 dan p=0,109), status kerja (RR=0.806 dan p=0,109), jumlah CD4 awal (RR=0,240 dan p=0,015), stadium klinis (RR=0.750 dan p=0,821), kepatuhan konsumsi OAT (RR=1,076 dan p=1,000), kepatuhan ART (RR=2,000 dan p=0,363), lama ART (RR=0.803 dan p=0,062).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara jumlah CD4 awal terhadap perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung. Sementara tidak terdapat hubungan antara usia, jenis kelamin, status kerja, stadium klinis, kepatuhan konsumsi OAT, kepatuhan ART, dan lama ART terhadap perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung.

### Abstract

**Background:** The Ministry of Health of the Republic of Indonesia stated that tuberculosis is still the main cause of morbidity and mortality in PLWHA by 25%. This study aimed to determine the determinants associate with changes of CD4 levels among PLWHA coinfecting with TB in Bandung City Regional General Hospital.

**Methods:** The type of research used is an analytic observational study with a retrospective cohort design. The numbers of samples were 77 samples. The instruments used in this study were patient medical records. Data were analyzed using Chi Square and Fisher test.

**Results:** The results showed that age (RR=1.050 and p=1,000), gender (RR=0.810 and p=0.109), work status (RR=0.806 and p=0.109), baseline CD4 count (RR=0.240 and p=0.015), clinical stage (RR=0.750 and p=0,821), adherence to antituberculosis drugs consumption (RR=1,076 and p=1.000), ART adherence (RR=2,000 and p=0,363), and duration of ART (RR=0.803 and p=0.062).

**Conclusion:** There is association between baseline CD4 count and changes of CD4 levels among PLWHA coinfecting with TB. Meanwhile, there is no association between age, gender, work status, clinical stage, adherence to antituberculosis drugs consumption, ART adherence, and duration of ART on changes of CD4 levels among PLWHA coinfecting with TB in Bandung City Regional General Hospital.

## Pendahuluan

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia. Infeksi HIV menyebabkan menurunnya imunitas tubuh dikarenakan serangan yang dilakukan oleh virus terhadap sel-sel pembentuk imunitas tubuh terutama CD4 menghancurkan atau merusak fungsinya (Nugroho, Hapsari, and Farida 2014). Pada tahap yang lebih serius, infeksi HIV dapat menyebabkan AIDS ditandai dengan menurunnya imunitas tubuh secara drastis sehingga rentan terhadap infeksi lanjutan berbagai penyakit penyerta lainnya atau biasa disebut dengan infeksi oportunistik.

Di Indonesia, prevalensi HIV pada tahun 2019 tercatat sebesar 7,28% dengan lima provinsi jumlah infeksi baru terbanyak adalah Jawa Timur, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Papua. Berdasarkan kelompok umur, masyarakat usia 25-49 tahun tercatat memiliki jumlah kasus HIV terbanyak sejumlah 35.393 atau 70,4% dari total keseluruhan kasus baru HIV yang dilaporkan. Sementara prevalensi AIDS pada tahun 2019 adalah 1,27% dengan lima provinsi jumlah kasus AIDS terbanyak adalah Papua, Jawa Timur, Jawa Tengah, DKI Jakarta, dan Bali. Sementara pada kasus baru AIDS, masyarakat usia 30-39 tahun tercatat memiliki jumlah kasus AIDS terbanyak sejumlah 2.367 atau 33,6% dari total keseluruhan kasus baru AIDS yang dilaporkan. Case Fatality Rate kasus HIV/AIDS pada tahun 2019 tercatat sebesar 0,075% dengan jumlah kematian sebanyak 614 kematian (Kemenkes RI 2020).

Kota Bandung tercatat sebagai kota dengan jumlah kasus HIV positif kumulatif tertinggi ditemukan selama periode 1989-2018 yaitu 7.936 kasus dengan angka prevalensi sebesar 3,16%. Jumlah kasus HIV positif di Kota Bandung pada periode 2015-2019 menunjukkan tren peningkatan jumlah kasus. Jumlah penderita baru HIV positif tahun 2019 di Kota Bandung meningkat sebanyak 18% dari tahun 2018. Sementara itu, jumlah kasus AIDS dalam kurun waktu yang sama menunjukkan tren penurunan jumlah kasus hingga tahun 2018 dan meningkat kembali pada tahun 2019. Tercatat pada tahun 2019, jumlah kasus AIDS yang ditemukan meningkat sebanyak 37,8%

dari tahun 2018 (Dinkes Kota Bandung 2019).

Di Kota Bandung, RSUD Kota Bandung menempati urutan ketiga dengan jumlah kumulatif orang yang pernah masuk perawatan HIV tertinggi sampai dengan akhir bulan Oktober 2020 yaitu 711 kasus, dengan urutan pertama dan kedua terbanyak berturut-turut yaitu RS Hasan Sadikin dan RS Bungsu. Sementara berdasarkan jumlah kumulatif orang dengan Antiretroviral Terapi (ART) dalam periode waktu yang sama, RSUD Kota Bandung juga menempati urutan tertinggi ketiga dengan 498 kasus. Pada tahun 2018, tercatat bahwa sepuluh besar penyakit dengan jumlah kunjungan terbanyak di RSUD Kota Bandung diantaranya adalah penyakit HIV yang mengakibatkan infeksi Mycobacterium. Salah satu infeksi Mycobacterium yang paling umum terjadi pada pasien HIV adalah Mycobacterium tuberculosis (Ganji et al. 2016).

Terdapat 11 kematian akibat AIDS pada tahun 2019, meningkat 6 kasus dibandingkan tahun 2018 sebanyak 5 kasus dan jumlah kematian pada tahun 2019 merupakan jumlah kematian tertinggi yang tercatat sejak tahun 2013 (Dinkes Kota Bandung 2019). AIDS tidak secara langsung menyebabkan kematian tetapi disebabkan oleh penyakit penyerta yang dikenal dengan infeksi oportunistik yang menginfeksi dan menyerang tubuh akibat melemahnya sistem kekebalan tubuh. Salah satu infeksi oportunistik yang terjadi pada Orang dengan HIV/AIDS (ODHA) adalah tuberkulosis (TB). Penelitian yang dilakukan oleh Jaryal et al. (2011) menyatakan bahwa pasien yang berisiko untuk mendapatkan manifestasi TB adalah pasien berusia 31-40 tahun (Jaryal et al. 2011).

Infeksi HIV meningkatkan kerentanan seseorang terhadap infeksi Mycobacterium tuberculosis. Penyakit TB yang terjadi di antara pasien yang terinfeksi HIV disebabkan oleh pengaktifan kembali infeksi TB yang sebelumnya terjadi (laten) atau infeksi baru Mycobacterium tuberculosis. Risiko ini meningkat sesuai dengan meningkatnya immunosupresi (Manosuthi, Wiboonchutikul, and Sungkanuparph 2016). HIV meningkatkan bukan hanya risiko tetapi juga progresivitas dari infeksi baru maupun infeksi laten TB menjadi penyakit TB.

Data Kementerian Kesehatan Republik

Indonesia menyebutkan bahwa tuberkulosis masih menjadi penyebab utama kematian dan kesakitan pada ODHA, terutama di negara berkembang seperti Indonesia dan merupakan penyebab utama kematian pada ODHA sebesar 25%. Faktor risiko kegagalan perbaikan CD4 pada pasien TB-HIV berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Musdalifah (2016) adalah jarak waktu memulai pengobatan ARV setelah Obat Anti Tuberculosis (OAT) (Musdalifah et al. 2016).

HIV yang menginfeksi manusia akan menyerang CD4 yang ada di sel T atau limfosit T-helper. Cover HIV yang disebut dengan cover gp120 memiliki efek toksik yang akan menghambat fungsi sel T, selain itu lapisan terluar protein HIV yaitu cover gp120 dan anti p24 berinteraksi dengan CD4 yang kemudian menghambat aktivasi sel yang mewakili antigen (Nursalam et al. 2018). Normalnya, jumlah CD4 dalam tubuh manusia berkisar antara 500-1000 sel/mm<sup>3</sup>. Pada penderita HIV/AIDS, jumlah CD4 bisa turun drastis hingga kisaran di bawah 200 sel/mm<sup>3</sup>. Kondisi penurunan jumlah CD4 pada penderita HIV/AIDS menunjukkan bahwa daya tahan tubuh sedang menurun sehingga infeksi oportunistik dapat menyerang tubuh (Murni et al. 2016).

Pengobatan HIV/AIDS dapat dilakukan melalui terapi antiretroviral (ARV). Tujuan utama pemberian ARV adalah untuk mengurangi jumlah virus (viral load), sehingga akan meningkatkan status kekebalan tubuh pasien (Karyadi 2017). Salah satu indikator keberhasilan pengobatan ARV dilihat dari keberhasilan imunologi yaitu perubahan jumlah CD4 menuju perbaikan limfosit yang meningkat lebih tinggi dari awal pengobatan ARV, sistem kekebalan tubuh menunjukkan perbaikan dan mencegah infeksi oportunistik.

Faktor risiko kenaikan CD4 pada ODHA berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yogani (2017) adalah jumlah CD4 awal, kepatuhan pasien mengonsumsi obat ARV dan infeksi TB (Yogani et al. 2017). Sementara pada penelitian Adiningsih (2018) menyebutkan bahwa responden yang mengalami peningkatan jumlah CD4+ adalah mereka yang memiliki kepatuhan yang baik, sudah menjalani terapi ARV selama 13-24 bulan, dan menggunakan terapi ARV lini 1 serta

jenis kelamin, status bekerja, dan pengalaman stigma adalah faktor yang berkaitan dengan kondisi imunodefisiensi ODHA (Adiningsih 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Febriani pada tahun 2019 meenytakan berdasarkan hasil uji statistik dengan chi square didapatkan status pernikahan, kepatuhan menjalani ART, status pekerjaan, dan status pendidikan menunjukkan ada hubungan yang signifikan dengan perubahan CD4 (Febriani, Lukas, and Murtiani 2019).

Berdasarkan uraian yang dipaparkan, maka peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui determinan yang mempengaruhi perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung.

## Metode

Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian observasional analitik dimana peneliti tidak melakukan intervensi atau perlakuan terhadap variabel. Rancangan atau desain penelitian yang digunakan adalah historical cohort atau kohort retrospektif. Penelitian ini telah mendapatkan ethical clearance dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Negeri Semarang dengan no register 157/KEPK/EC/2021.

Penelitian ini dilakukan di RSUD Kota Bandung pada bulan Mei-Juli 2021. Pada penelitian ini, variabel bebas yang diteliti adalah usia, jenis kelamin, status pekerjaan, jumlah CD4 awal, stadium klinis HIV, kepatuhan konsumsi OAT, kepatuhan terhadap ART, dan lama ART. Variabel dependen atau variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi atau menjadi akibat dari variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian penelitian ini adalah kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu ODHA dengan koinfeksi TB yang memiliki catatan medis lengkap dan memiliki data hasil pemeriksaan CD4 sebanyak minimal 2 kali. Kriteria eksklusi yaitu belum menyelesaikan pengobatan antituberculosis dan memiliki koinfeksi penyakit lain. Pada penelitian ini, data diperoleh dari register atau rekam medis ODHA dengan koinfeksi TB yang tercatat di RSUD Kota Bandung.

Analisis dilakukan dengan tabulasi silang

yang bertujuan untuk menguji hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dengan uji statistik yang digunakan yaitu uji Chi Square dan Fisher. Uji Chi Square dilakukan pada variabel usia dan stadium klinis. Sementara uji Fisher dilakukan pada variabel jenis kelamin, status kerja, jumlah CD4 awal, kepatuhan konsumsi OAT, kepatuhan ART, dan lama ART dikarenakan terdapat sel dengan nilai expected (E) kurang dari 5 maksimal 20% dari jumlah sel (Dahlan, 2011; Fleiss, J. L., Levin, B., & Paik, M. C., 2013).

### Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara usia dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=1,000$ . Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yogani et al. (2017) bahwa usia tidak memiliki hubungan dengan kenaikan CD4 dengan nilai  $p= 0,112$ . Hal tersebut diperkirakan karena sebagian besar subjek penelitian pada studi Yogani, et. al berada pada rentang usia dewasa muda dengan median usia subjek yaitu 28 tahun pada tiap kelompok sehingga diperhitungkan tidak dapat merepresentasikan jumlah pasien pada usia tua. Sementara pada penelitian ini, jumlah subjek berdasarkan kelompok variabel usia dikatakan seimbang dengan jumlah subjek berusia 15-35 tahun sejumlah 57,1% dari seluruh subjek penelitian.

Dalam beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya juga ditemukan bahwa usia tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kenaikan/perubahan kadar CD4 pada ODHA yang telah mendapatkan ART. Penelitian yang dilakukan oleh Nugroho et al. (2014) mengemukakan demikian bahwa usia bukan merupakan faktor determinan peningkatan berat badan dan jumlah CD4 anak HIV/AIDS yang terapi ARV  $\geq 6$  bulan. Penelitian yang dilakukan oleh Febriani et al. (2019) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara usia terhadap CD4 sesudah pengobatan ARV.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pinti et al. (2016), perubahan dan penurunan fungsi sistem imun tubuh terjadi seiring bertambahnya usia. Sel T yang dihasilkan di

timus, yaitu organ limfoid primer mengalami pengurangan bertahap seiring bertambahnya usia yang disebut sebagai involusi timus. Hal ini menyebabkan berkurangnya jumlah sel limfosit T dan juga CD4+, sehingga faktor usia berpengaruh secara fisiologis pada ODHA yang mendapatkan ARV untuk mengembalikan jumlah CD4+ ke kondisi perbaikan imun atau tanpa imunodefisiensi (Adiningsih 2018).

Kelangsungan hidup manusia berkaitan dengan sistem kekebalan atau sistem imun tubuh yang bekerja dengan baik, melindungi tubuh terhadap infeksi dan sel ganas, mengatur penyembuhan luka, dan melindungi serta memisahkan tubuh dari organisme yang menyerang tubuh yang bersaing untuk mendapatkan asupan untuk bertahan hidup. Seiring bertambahnya usia, sistem imun kehilangan kemampuan untuk melindungi diri terhadap infeksi, kanker, dan sulit untuk melakukan penyembuhan luka dengan tepat. Sel T CD4 manusia kehilangan sekitar 3.000 bp dari urutan telomere pada rentang usia antara 20-60 tahun (Weyand and Goronzy 2016).

Efek penuaan pada sistem kekebalan tubuh tidak akan pada setiap individu. Efek penuaan pada sistem kekebalan tubuh tampak pada berbagai tingkat yang diantaranya terjadi penurunan produksi sel B dan T di sumsum tulang dan timus, serta berkurangnya fungsi limfosit dewasa di jaringan limfoid sekunder. Akibatnya, individu lanjut usia tidak dapat menjalankan fungsi kekebalan tubuh sebagaimana individu usia muda (Montecino-Rodriguez, Berent-Maoz, and Dorshkind 2013).

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=0,109$ . Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yogani et al. 2017 pada tahun 2017 bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kenaikan CD4 dengan nilai  $p= 0,544$ . Tidak adanya hubungan antara jenis kelamin dengan kenaikan CD4 disebabkan karena sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki. Pada penelitian ini, mayoritas subjek berjenis kelamin laki-laki dengan jumlah sebanyak 81,8%.

Penelitian yang dilakukan oleh Nugroho

et al. pada tahun 2014 mengemukakan hal yang sama yaitu jenis kelamin bukan merupakan faktor determinan peningkatan berat badan dan jumlah CD4 anak HIV/AIDS yang terapi ARV  $\geq 6$  bulan dengan nilai  $p = 0,67$ . Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Febriani et al. pada tahun 2019 bahwa tidak didapatkannya perbedaan bermakna pada karakteristik jenis kelamin terhadap CD4 sesudah pengobatan ARV.

Penelitian yang dilakukan oleh Maskew et al. pada tahun 2013 mengemukakan bahwa pasien laki-laki memiliki risiko kematian 20% lebih besar pada 24 bulan dan 36 bulan masa follow-up dibandingkan dengan perempuan. Pasien laki-laki mengalami kenaikan jumlah sel CD4 yang lebih sedikit setelah memulai pengobatan dibandingkan dengan perempuan. Perbedaan biologis pada jenis kelamin seperti pengaruh hormon seks pada sistem imun, dianggap sebagai penjelasan terjadinya perbedaan respon kenaikan jumlah CD4. Perempuan memiliki jumlah CD4 lebih tinggi dibanding laki-laki pada orang yang tidak terinfeksi HIV serta hingga 5 tahun setelah infeksi HIV. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa perempuan memiliki keuntungan dalam hal respon imunologis terkait dengan fakta bahwa perempuan memiliki kisaran normal jumlah CD4 yang lebih tinggi untuk kembali ke kondisi imunitas yang normal/ baik setelah dilakukan pengobatan.

Dalam analisis cross-sectional, anak-anak berjenis kelamin perempuan memiliki persentase CD4 yang jauh lebih tinggi daripada anak-anak berjenis kelamin laki-laki. Jumlah CD4 juga lebih tinggi di antara perempuan dewasa dengan dan tanpa infeksi HIV. Telah dilakukan penelitian sebelumnya untuk menjelaskan perbedaan jenis kelamin pada infeksi HIV dan penyakit menular lainnya yang difokuskan pada berbagai efek imunomodulator dari hormon steroid seks wanita utama yaitu estrogen dan progesteron. Reseptor untuk estrogen dan progesteron diekspresikan oleh sebagian besar tipe sel imun dan kadar hormon ini mempengaruhi ekspresi CCR5 oleh sel T CD4 dan produksi beberapa sitokin. Pemberian hormon-hormon ini secara eksogen dan fluktuasi alaminya selama siklus ovulasi telah terbukti memodulasi respon imun

bawaan dan adaptif dan dapat mempengaruhi tingkat replikasi HIV (Ruel et al. 2011).

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara status kerja dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p = 0,109$ . Hasil tersebut diperkirakan karena sebagian besar subjek termasuk dalam kelompok bekerja yaitu sebanyak 80,5% sehingga diperhitungkan tidak dapat merepresentasikan kelompok tidak bekerja. Meski begitu, sejumlah 65 subjek baik yang bekerja maupun tidak bekerja mengalami kenaikan jumlah CD4.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah CD4 dan status pekerjaan. Jumlah CD4 tidak berbeda secara signifikan antara mereka yang bekerja dan mereka yang tidak bekerja. Tetapi mereka yang tidak bekerja memiliki kesehatan psikologis yang jauh lebih buruk daripada mereka yang bekerja. Disebutkan pula bahwa ada tingkat morbiditas psikologis yang tinggi yang konsisten dengan hubungan antara kesehatan mental yang buruk dan HIV (Rodger et al. 2010).

Sementara hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Adiningsih (2018) yang menyatakan secara statistik, ada hubungan yang signifikan antara status pekerjaan dengan jumlah CD4+ di bawah 500 atau kondisi imunodefisiensi pada ODHA di VCT RSUD Dok II Jayapura. Penelitian yang dilakukan oleh Febriani et al. (2019) juga menyebutkan bahwa salah satu variabel yang mempunyai hubungan bermakna dengan CD4 adalah pekerjaan. Pekerjaan memiliki hubungan yang sangat kuat dengan perilaku berisiko tinggi untuk terinfeksi HIV/AIDS (Wibowo Roselinda; Setiawaty, Vivi 2015).

Penelitian oleh Maurya et al. (2020) menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam jumlah CD4 antara kondisi sosial ekonomi yang lebih tinggi yaitu pendidikan tinggi, pekerjaan kelas 1, dan pendapatan keluarga di atas Rs. 30.000 per bulan dan kondisi sosial ekonomi yang lebih rendah yaitu kurangnya pendidikan, pekerjaan kelas 4, dan pendapatan keluarga di bawah

Rp15.000 per bulan.

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa ada hubungan yang signifikan secara statistik antara jumlah CD4 awal dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=0,015$ . Nilai  $RR=0,240$  menunjukkan bahwa jumlah CD4 awal merupakan faktor protektif perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung atau pasien dengan jumlah CD4 awal  $<200$  sel/mm<sup>3</sup> mengalami jumlah kadar CD4 tidak naik/tetap  $0,240$  kali dibanding pasien dengan jumlah kadar CD4 awal  $200-349$  sel/mm<sup>3</sup>. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa jumlah CD4 awal memiliki Odds Ratio sebesar  $0,996$  kali untuk tidak mengalami kenaikan CD4 yang berarti bahwa setiap kenaikan CD4 sebesar  $1$  sel/mm<sup>3</sup> akan menurunkan risiko untuk tidak mengalami kenaikan CD4 sebesar  $0,996$  kali (Yogani et al. 2017).

Penelitian yang dilakukan di Asia-Pasifik oleh De La Mata et al. (2017) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah CD4 awal dengan kenaikan jumlah CD4 setelah mendapat ART dan dilakukan follow-up. Jumlah CD4 yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan penurunan risiko kematian. Selama periode lima tahun, peningkatan jumlah CD4 rata-rata untuk pasien yang tidak mendapatkan ART pada awal pengobatan TB menunjukkan bahwa penurunan risiko kematian kemungkinan besar didorong oleh peningkatan yang cukup besar dalam penggunaan ART setelah pengobatan TB (Kaplan et al. 2018). Penelitian sebelumnya terhadap pasien koinfeksi HIV/TB di Afrika sub-Sahara menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang didiagnosis dengan TB memiliki jumlah CD4 yang rendah dan tidak menerima ART pada saat diagnosis TB (Kaplan et al. 2018).

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa jumlah CD4 awal sangat memprediksi pemulihan imunologis (Maskew et al. 2013). Pasien dengan stratum sel CD4 awal yang lebih tinggi memiliki kemampuan untuk kembali ke jumlah CD4 normal meskipun mereka memiliki peningkatan risiko non-respons imunologis dalam 12 bulan dibandingkan dengan mereka yang memiliki

stratum CD4 awal yang rendah (Asfaw et al. 2015). Memulai ART pada saat jumlah CD4 awal  $<200$  sel/mm<sup>3</sup> dapat menyebabkan tingginya proporsi pasien dengan Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) dan tingkat kematian kasus yang tinggi. Hasil ini menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah CD4 awal  $\leq 200$  sel/mm<sup>3</sup> memiliki tingkat respons imunologis yang lebih besar dibandingkan dengan mereka yang memiliki jumlah CD4 awal yang lebih tinggi. Temuan ini menunjukkan bahwa jumlah CD4 tertinggi dicapai ketika ART dimulai pada jumlah CD4 awal  $>350$  sel/mm<sup>3</sup>. Jumlah CD4 akan mengalami kesulitan untuk kembali normal ketika ART dimulai pada jumlah CD4 yang lebih rendah.

Penelitian yang dilakukan oleh He et al. (2016) menemukan bahwa faktor-faktor termasuk peningkatan usia, jumlah CD4+ awal, rejimen awal, perubahan rejimen dan kotrimoksazol yang digunakan selama pengobatan berhubungan dengan pemulihan jumlah sel T CD4+. Proporsi pasien setelah sembilan bulan pengobatan yang mencapai penekanan virologi berkelanjutan, lebih besar  $70\%$  untuk pasien dengan jumlah CD4+  $\geq 350$  sel/mm<sup>3</sup> daripada pasien dengan jumlah CD4 awal yang rendah. Jumlah sel T CD4 awal dinyatakan sebagai indikator sensitif untuk pemulihan kekebalan tubuh. Tingkat kelangsungan hidup pasien dengan jumlah sel T CD4 awal yang rendah ( $\leq 200$  sel/mm<sup>3</sup>) secara signifikan memburuk selama terapi dibandingkan pasien dengan jumlah sel T CD4 awal yang lebih tinggi ( $>200$  sel/mm<sup>3</sup>) (Bayarsaikhan et al. 2021).

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara stadium klinis dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=0,821$ . Penelitian ini memiliki hasil yang sama dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa stadium klinis bukan merupakan faktor determinan peningkatan berat badan dan jumlah CD4 anak HIV/AIDS yang terapi ARV  $\geq 6$  bulan (Nugroho et al. 2014). Penelitian lainnya dari Yogani et al., juga menemukan bahwa stadium klinis pada saat subjek pertama kali datang tidak berhubungan

dengan kenaikan CD4. Pada mulanya diperkirakan bahwa 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 pada umumnya stadium lanjut juga cenderung memiliki jumlah CD4 yang lebih rendah dibandingkan dengan stadium awal (Yogani et al. 2017).

Tahap klinis pra-pengobatan lanjutan dari infeksi HIV berdasarkan klasifikasi WHO, jumlah CD4 yang rendah, dan viral load yang tinggi sebelum memulai ART lini pertama secara akurat memprediksi kelangsungan hidup, pemulihan jumlah sel T CD4, dan pemulihan kekebalan tubuh pada ODHA di Mongolia. Tingkat kelangsungan hidup pasien dengan infeksi HIV stadium lanjut (stadium IV) sebelum memulai ART secara signifikan memburuk selama terapi dibandingkan dengan pasien dengan stadium klinis I-III. Tahap klinis pra-pengobatan lanjutan, jumlah sel T CD4 awal yang rendah, dan diagnosis tuberkulosis (TB) setelah memulai ART memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kondisi tubuh yang non responsif atau respons yang lebih rendah terhadap ART. Pasien dengan penyakit penyerta sebelum pengobatan dan jumlah sel T CD4 yang rendah memiliki risiko lebih tinggi dan kemungkinan yang rendah untuk mengalami kondisi tubuh yang non responsif atau respons yang lebih rendah terhadap ART dibandingkan dengan pasien lain (Bayarsaikhan et al. 2021).

Risiko kemampuan pemulihan sistem imun tubuh yang rendah atau tidak optimal secara independen berhubungan dengan jenis kelamin laki-laki, usia lebih tua dari 50 tahun, jumlah CD4 awal yang rendah, dan stadium klinis tingkat lanjut berdasarkan klasifikasi WHO. Diamati pula bahwa pasien yang diklasifikasikan berada pada stadium 3 dan stadium 4, sebesar 1,47 kali lebih mungkin untuk memiliki pemulihan sistem imun tubuh yang rendah atau tidak optimal setelah menerima ART dibandingkan dengan mereka yang berada di stadium 1 dan stadium 2 (Gunda et al. 2017).

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara kepatuhan konsumsi

OAT dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=1,000$ . Meskipun hasil uji analisis menunjukkan bahwa kepatuhan konsumsi OAT tidak memiliki hubungan secara statistik, berdasarkan data yang disajikan melalui analisis univariat, sebesar 92,2% pasien di RSUD Kota Bandung patuh terhadap konsumsi OAT. Selain itu, sebanyak 65 dari jumlah total 77 subjek mengalami kenaikan kadar CD4 setelah mengonsumsi OAT.

Sementara penelitian yang dilakukan oleh Musdalifah et al. pada tahun 2016 mengemukakan bahwa hasil analisis bivariat menunjukkan hazard rasio terjadinya kegagalan perbaikan CD4 berdasarkan lama pemberian ARV pasca OAT adalah 0,590. Hal tersebut berarti pasien yang memulai terapi ARV pada 8 minggu setelah OAT diberikan, memiliki efek protektif terhadap kecepatan kegagalan perbaikan CD4. Pasien yang memulai ARV pada 8 minggu setelah pemberian OAT, memiliki kecepatan 0,59 kali lebih lambat dibandingkan dengan kecepatan kegagalan perbaikan CD4 pada pasien yang memulai ARV dalam kurun 2-8 minggu setelah OAT. Meskipun demikian secara statistik pengaruh lama pemberian ARV pasca OAT terhadap kegagalan perbaikan CD4 tidak berhubungan.

Peningkatan jumlah CD4 dikaitkan dengan penurunan angka kematian (Kaplan et al. 2018). Kepatuhan terhadap konsumsi OAT sangat penting dalam mencapai hasil pengobatan yang sukses, mengendalikan penyebaran TB, dan mencegah perkembangan resistensi obat pada TB. Penyebab utama ketidakpatuhan konsumsi OAT adalah efek samping obat, lupa untuk mengonsumsi obat, berada jauh dari rumah, melewatkan tanggal janji temu, kendala biaya transportasi, kurangnya dukungan sosial, komunikasi yang buruk antara pasien dan penyedia layanan kesehatan, dan kehabisan stok obat (Mekonnen and Azagew 2018). Ketidakpatuhan terhadap pengobatan tuberkulosis mengakibatkan meningkatnya lama waktu dan keparahan penyakit, kematian, penularan penyakit, dan resistensi obat. Hal tersebut memiliki dampak ekonomi yang besar dalam hal pembiayaan untuk pasien serta sistem layanan kesehatan (Mekonnen and Azagew 2018).

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara kepatuhan ART dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=0,363$ . Meskipun hasil uji analisis menunjukkan bahwa kepatuhan ART tidak memiliki hubungan secara statistik, berdasarkan data yang disajikan melalui analisis univariat, sebesar 85,7% pasien di RSUD Kota Bandung patuh terhadap ART. Selain itu, sebanyak 65 dari jumlah total 77 subjek mengalami kenaikan kadar CD4 setelah mendapatkan ART.

Penelitian ini memiliki hasil yang berkebalikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yogani et al. (2017) yang menyatakan bahwa kepatuhan pasien mengonsumsi obat berhubungan dengan kenaikan jumlah CD4 dan pada kelompok yang tidak patuh memiliki risiko relative (RR) sebesar 3,268 kali untuk tidak mengalami kenaikan CD4 setelah pengobatan HAART. Hal tersebut disebabkan karena 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. Hasil serupa didapatkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Febriani et al. (2019) yang menyatakan bahwa variabel kepatuhan terhadap konsumsi obat pada ART mempunyai hubungan bermakna dengan kenaikan CD4.

Kombinasi terapi antiretroviral sangat efektif dalam mencegah perkembangan kondisi klinis tingkat lanjut penyakit HIV dan memulihkan kadar sel CD4 serta mengurangi replikasi virus dan menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas terkait HIV (De La Mata et al. 2017). Pasien yang lebih patuh memiliki peningkatan jumlah CD4 yang lebih besar dan lebih berkelanjutan dibandingkan pasien yang tidak patuh terhadap ART. Berdasarkan uji Spearman 'rho', data menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan dan lemah antara kepatuhan terapi ARV dengan kadar CD4 pasien HIV/AIDS (Ahmad and Munir 2019). Antiretroviral (ARV) merupakan obat yang diberikan kepada pasien HIV/AIDS yang berfungsi untuk menghentikan aktivitas virus, memulihkan

sistem kekebalan tubuh dan mengurangi terjadinya infeksi oportunistik, memperbaiki kualitas hidup, serta menurunkan morbiditas dan mortalitas karena infeksi HIV (Nursalam et al. 2018).

Obat antiretroviral berlisensi saat ini berfungsi dengan mengurangi replikasi virus yang efektif, masuknya virus ke dalam sel atau integrasi dengan genom sel inang. Dengan demikian, viral load pada plasma berkurang, sehingga mengurangi jumlah virus yang dapat menyerang dan menghancurkan sel T CD4 (McGoldrick 2012). Kepatuhan ART yang lebih baik berhubungan dengan tingkat yang lebih rendah pada peradangan, aktivasi sistem imun tubuh (sel T CD4+ yang diaktifkan) dan koagulopati pada ODHA di Uganda yang mencapai penekanan virus segera setelah memulai ART (Castillo-Mancilla et al. 2018). Hubungan antara kepatuhan ART yang rendah dan dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi pada HIV, kepatuhan ART yang rendah juga dapat dikaitkan dengan kondisi klinis yang lebih buruk.

Berdasarkan hasil uji analisis, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara lama ART dengan perubahan kadar CD4 pada ODHA dengan koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung dengan nilai  $p=0,062$ . Meskipun hasil uji analisis menunjukkan bahwa kepatuhan ART tidak memiliki hubungan secara statistik, berdasarkan data yang disajikan, sebanyak 65 dari jumlah total 77 subjek mengalami kenaikan kadar CD4 tidak terpaku pada berapa lama waktu ART didapatkan. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hutapea et al. (2017) yang menyatakan bahwa lama terapi tidak berpengaruh secara nyata terhadap perubahan nilai hitung CD4. Meski hasil tidak signifikan secara statistik pada penelitian Hutapea et al., sebanyak 21 dari 29 subjek (72.41%) mengalami penurunan nilai hitung CD4 setelah diterapi selama lebih dari 39 bulan. Di antara 38 subjek yang diterapi kurang dari 39 bulan, sebanyak 14 subjek (36.84%) mengalami penurunan nilai hitung CD4. Pada penelitian Hutapea et al., sebanyak 3 (4.47%) subjek yang memulai terapi dengan nilai hitung CD4  $<50$  sel/mm<sup>3</sup> mengalami kenaikan nilai hitung CD4, tetapi tidak mencapai 350 sel/



mm3 dengan lama terapi antara 10-33 bulan. Penelitian lainnya juga memiliki hasil yang serupa bahwa tidak ada hubungan bermakna antara lama pengobatan ARV dengan jumlah CD4 meskipun tingkat kepatuhan responden yang tergolong tinggi sebanyak 43,3% (Nurmawati, Sari, and Hidayat 2019).

Berbeda dengan hasil yang ditunjukkan pada penelitian Ahmad and Munir (2019) bahwa berdasarkan uji Spearman 'rho, data menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan dan lemah antara lama pemberian terapi ARV dengan kadar CD4 pasien HIV/AIDS. Penelitian Mrudula et al. (2012) juga mendapatkan hasil serupa yaitu sejumlah 12 pasien setelah diberikan ART, jumlah CD4 rata-rata berkurang dari 336 sel/mm3 menjadi 226 sel/mm3. Sejumlah 12 pasien tersebut mendapatkan ART selama lebih dari 6 bulan. Perbedaan rata-rata penurunan jumlah CD4 adalah 109 sel/mm3. Secara statistik, hasil tersebut signifikan setelah dilakukan analisis

dengan uji t berpasangan

Hasil yang serupa juga didapatkan oleh penelitian yang dilakukan oleh De La Mata et al. (2017) yang menyatakan bahwa dalam analisis univariat, periode tahun memulai ART secara signifikan berhubungan dengan respons sel CD4. Pasien yang memulai pada tahun 2006–2009 dan 2010–2013 memiliki jumlah CD4 rata-rata yang pada waktu tertentu selama follow-up sebanyak 8 sel/mm3 (95% CI: 3 hingga 13 sel/mm3) dan 13 sel/mm3 (95% CI: 8 hingga 19 sel/mm3) lebih tinggi daripada yang dimulai pada 2003–2005. Terdapat tren yang meningkat bahwa pasien yang memulai ART pada beberapa tahun terakhir memiliki respons CD4 yang lebih tinggi dibandingkan pada tahun-tahun sebelumnya.

Hasil uji analisis hubungan antara variabel usia, jenis kelamin, status kerja, jumlah CD4 awal, stadium klinis, kepatuhan konsumsi OAT, kepatuhan ART, dan lama ART disajikan dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil analisis bivariate

	CD4 tidak naik		CD4 naik		Jumlah		RR (CI 95%)	p value
	n	%	n	%	n	%		
Usia								
15-35 tahun	7	58,3	37	56,9	44	57,1	1,050 (0,366-3,016)	1,000
>35 tahun	5	41,7	28	43,1	33	42,9		
Jenis Kelamin							0,810 (0,718-0,913)	0,109
Laki-laki	12	100,0	51	78,5	63	81,8		
Perempuan	0	0,0	14	21,5	14	18,2		
Status Kerja							0,806 (0,714-0,911)	0,109
Bekerja	12	100,0	50	76,9	62	80,5		
Tidak bekerja	0	0,0	15	23,1	15	19,5		
Jumlah CD4 awal							0,240 (0,080-0,723)	0,015
<200	4	33,3	48	73,8	52	67,5		
200–349	8	66,7	17	26,2	25	32,5		
Stadium Klinis							0,750 (0,266-2,117)	0,821
Stadium 4	6	50,0	38	58,5	44	57,1		
Stadium 3	6	50,0	27	41,5	33	42,9		
Kepatuhan OAT							1,076 (0,166-6,979)	1,000
Tidak patuh	1	8,3	5	7,7	6	7,8		
Patuh	11	91,7	60	92,3	71	92,2		
Kepatuhan ART							2,000 (0,640-6,264)	0,363
Tidak patuh	3	25,0	8	12,3	11	14,3		
Patuh	9	75,0	57	87,7	66	85,7		
Lama ART							0,803 (0,709-0,909)	0,062
0-3 tahun	12	100,0	49	75,4	61	79,2		
>3 tahun	0	0,0	16	24,6	16	20,8		

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di unit DOTS/VCT RSUD Kota Bandung, simpulan yang dihasilkan adalah terdapat hubungan antara jumlah CD4 awal terhadap perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung. Sementara tidak terdapat hubungan antara usia, jenis kelamin, status kerja, stadium klinis, kepatuhan konsumsi OAT, kepatuhan ART, dan lama ART terhadap perubahan kadar CD4 pada ODHA koinfeksi TB di RSUD Kota Bandung.

## Daftar Pustaka

- Adiningsih, Setyo. 2018. "CD4+ Dan Faktor Yang Memengaruhi Kepatuhan Terapi Antiretroviral Pada Orang Dengan HIV/AIDS Di Jayapura." *Buletin Penelitian Kesehatan* 46(2 SE-Articles). doi: 10.22435/bpk.v46i2.306.
- Ahmad, Musfirah, and Nur Wahyuni Munir. 2019. "Analysis the Relationship Between Regularity and Duration of ARV Therapy with CD4 Level in HIV/AIDS Patients." *JIKP Jurnal Ilmiah Kesehatan PENCERAH* (Vol 8 No 01 (2019)):34–39.
- Asfaw, Addisu, Dagim Ali, Tadele Eticha, Adissu Alemayehu, Mussie Alemayehu, and Filmon Kindeya. 2015. "CD4 Cell Count Trends after Commencement of Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Patients in Tigray, Northern Ethiopia: A Retrospective Cross-Sectional Study." *PLOS ONE* 10(3):e0122583.
- Bayarsaikhan, Solongo, Davaalkham Jagdagsuren, Batbaatar Gunchin, and Tsogtsaikhan Sandag. 2021. "Survival, CD4 T Lymphocyte Count Recovery and Immune Reconstitution Pattern during the First-Line Combination Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-1 Infection in Mongolia." *PLOS ONE* 16(3):e0247929.
- Castillo-Mancilla, Jose R., Mary Morrow, Yap Boum, Helen Byakwaga, Jessica E. Haberer, Jeffrey N. Martin, David Bangsberg, Samantha Mawhinney, Nicholas Musinguzi, Yong Huang, Russell P. Tracy, Tricia H. Burdo, Kenneth Williams, Conrad Muzzora, Peter W. Hunt, and Mark J. Siedner. 2018. "Brief Report: Higher ART Adherence Is Associated With Lower Systemic Inflammation in Treatment-Naive Ugandans Who Achieve Virologic Suppression." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999) 77(5):507–13. doi: 10.1097/QAI.0000000000001629.
- Dahlan, M. S. (2011). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Retrieved from <https://books.google.co.id/books?id=Abh5OaO3qlMC>
- Dinkes Kota Bandung. 2019. *Profil Kesehatan Kota Bandung Tahun 2019*.
- Febriani, Dina, Stefanus Lukas, and Farida Murtiani. 2019. "Evaluasi Penggunaan Antiretroviral (ARV) Berdasarkan Indikator CD4 Pada Pasien HIV Di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso."
- Fleiss, J. L., Levin, B., & Paik, M. C. (2013). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Wiley. Retrieved from <https://books.google.co.id/books?id=9VefO7a8GeAC>
- Ganji, Rakesh, Snigdha Dhali, Arshad Rizvi, Srikanth Rapole, and Sharmistha Banerjee. 2016. "Understanding HIV-Mycobacteria Synergism through Comparative Proteomics of Intra-Phagosomal Mycobacteria during Mono- and HIV Co-Infection." *Scientific Reports* 6:22060. doi: 10.1038/srep22060.
- Gunda, Daniel W., Semvua B. Kilonzo, Erasmus Kamugisha, Engelbert Z. Rauya, and Bonaventura C. Mpondo. 2017. "Prevalence and Risk Factors of Poor Immune Recovery among Adult HIV Patients Attending Care and Treatment Centre in Northwestern Tanzania Following the Use of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Retrospective Study." *BMC Research Notes* 10(1):197. doi: 10.1186/s13104-017-2521-0.
- He, Lin, Xiaohong Pan, Zhihui Dou, Peng Huang, Xin Zhou, Zhihang Peng, Jinlei Zheng, Jiafeng Zhang, Jiezhe Yang, Yun Xu, Jun Jiang, Lin Chen, Jianmin Jiang, and Ning Wang. 2016. "The Factors Related to CD4+ T-Cell Recovery and Viral Suppression in Patients Who Have Low CD4+ T Cell Counts at the Initiation of HAART: A Retrospective Study of the National HIV Treatment Sub-Database of Zhejiang Province, China, 2014." *PLOS ONE* 11(2):e0148915.
- Hidayat, Aziz Alimul. 2017. "Metodologi Penelitian Keperawatan Dan Kesehatan." Jakarta: Salemba Medika 88.
- Hutapea, Hotma, Yunita Mirino, Mirna Widiyanti, Eva Fitriana, Yustinus Maladan, and Antonius Oktavian. 2017. "PENURUNAN CD4 PADA ODHA SETELAH TERAPI ARV LEBIH DARI 39 BULAN." *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia* 13:267. doi: 10.30597/mkmi.v13i3.1048.
- Jaryal, Ajay, Rajeev Raina, Malay Sarkar, and Ashok Sharma. 2011. "Manifestations of Tuberculosis in HIV/AIDS Patients and Its Relationship with CD4 Count." *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society*

- 28(4):263–66. doi: 10.4103/0970-2113.85687.
- Kaplan, Richard, Sabine Hermans, Judy Caldwell, Karen Jennings, Linda-Gail Bekker, and Robin Wood. 2018. "HIV and TB Co-Infection in the ART Era: CD4 Count Distributions and TB Case Fatality in Cape Town." *BMC Infectious Diseases* 18(1):356. doi: 10.1186/s12879-018-3256-9.
- Karyadi, Teguh. 2017. "Keberhasilan Pengobatan Terapi Antiretroviral." *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 4:1. doi: 10.7454/jpdi.v4i1.105.
- Kemenkes RI. 2020. *Data Dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2019*.
- De La Mata, Nicole L., Penh S. Ly, Oon T. Ng, Kinh V Nguyen, Tuti P. Merati, Thuy T. Pham, Man P. Lee, Jun Y. Choi, Annette H. Sohn, Matthew G. Law, and Nagalingeswaran Kumarasamy. 2017. "Trends in CD4 Cell Count Response to First-Line Antiretroviral Treatment in HIV-Positive Patients from Asia, 2003-2013: TREAT Asia HIV Observational Database Low Intensity Transfer." *International Journal of STD & AIDS* 28(13):1282–91. doi: 10.1177/0956462417699538.
- Manosuthi, Weerawat, Surasak Wiboonchutikul, and Somnuek Sungkanuparph. 2016. "Integrated Therapy for HIV and Tuberculosis." *AIDS Research and Therapy* 13(1):22. doi: 10.1186/s12981-016-0106-y.
- Maskew, Mhairi, Alana T. Brennan, Daniel Westreich, Lynne McNamara, A. Patrick MacPhail, and Matthew P. Fox. 2013. "Gender Differences in Mortality and CD4 Count Response among Virally Suppressed HIV-Positive Patients." *Journal of Women's Health* (2002) 22(2):113–20. doi: 10.1089/jwh.2012.3585.
- Maurya, Shesh Prakash, Ravinder Singh, Neema Negi, Madhu Vajpayee, Arti Kapil, and Bimal Kumar Das. 2020. "The Impact of Education, Family Income, and Occupation on CD4 Count among HIV Infected Adults." *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* 41(1):130–31. doi: 10.4103/ijstd.IJSTD\_11\_17.
- McGoldrick, C. 2012. "HIV and Employment." *Occupational Medicine* 62(4):242–53. doi: 10.1093/occmed/kqs051.
- Mekonnen, Habtamu Sewunet, and Abere Woretaw Azagew. 2018. "Non-Adherence to Anti-Tuberculosis Treatment, Reasons and Associated Factors among TB Patients Attending at Gondar Town Health Centers, Northwest Ethiopia." *BMC Research Notes* 11(1):691. doi: 10.1186/s13104-018-3789-4.
- Montecino-Rodriguez, Encarnacion, Beata Berent-Maoz, and Kenneth Dorshkind. 2013. "Causes, Consequences, and Reversal of Immune System Aging." *The Journal of Clinical Investigation* 123(3):958–65. doi: 10.1172/JCI64096.
- Mrudula, N. Dravid, U. Phute Suwarna, Rk Khadse, Patil Minal, and D. Kulkarni Shubhangi. 2012. "Statistical Analysis and Evaluation of CD4 Count after 6 Months on ART." *Indian Journal of Community Medicine: Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine* 37(4):266–67. doi: 10.4103/0970-0218.103480.
- Murni, Suzana, Chris W. Green, dr. Samsuridjal Djauzi, Ardhi Setiyanto, and Siradj Okta. 2016. *Hidup Dengan HIV-AIDS*. Jakarta: Yayasan Spiritia.
- Musdalifah, N. F. N., Ratna Djuwita, Adria Rusli, and Mondastri Korib. 2016. "Gambaran Kegagalan Perbaikan CD4 Pasien Koinfeksi TB-HIV Berdasarkan Jarak Waktu Pemberian Antiretroviral Pasca Obat Anti Tuberkulosis Di Rumah Sakit Penyakit Infeksi (RSPI) Prof. Dr. Sulianti Saroso." *Indonesian Journal of Infectious Disease* 3(2):1–10. doi: 10.32667/ijid.v3i2.31.
- Nugroho, Arya Ady, MMDEAH Hapsari, and Helmia Farida. 2014. "Faktor Determinan Peningkatan Berat Badan Dan Jumlah Cd4 Anak Hiv/aids Setelah Enam Bulan Terapi Antiretroviral: Penelitian Cohort Retrospektive Terhadap Usia, Jenis Kelamin, Stadium Klinis, Lama Terapi Antiretroviral." *Jurnal Kedokteran Diponegoro* 3(1).
- Nurmawati, Thatit, Yeni Kartika Sari, and Aprilia Putri Hidayat. 2019. "Hubungan Antara Lama Pengobatan Dengan Jumlah CD4 Pada Penderita HIV/AIDS Yang Menjalankan Program Pengobatan Antiretroviral (ARV)." *Jurnal Ners Dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*; Vol 6, No 2 (2019) DO - 10.26699/jnk.v6i2.ART.p197-202 .
- Nursalam, Nursalam, Ninuk Dian Kurniawati, Misutarno, and Fitriana Solikhah. 2018. *Asuhan Keperawatan Pada Pasien Terinfeksi HIV/AIDS*.
- Pinti, Marcello, Victor Appay, Judith Campisi, Daniela Frasca, Tamas Fülöp, Delphine Sauce, Anis Larbi, Birgit Weinberger, and Andrea Cossarizza. 2016. "Aging of the Immune System: Focus on Inflammation and Vaccination." *European Journal of Immunology* 46(10):2286–2301. doi: 10.1002/eji.201546178.
- Rodger, A. J., N. Brecker, S. Bhagani, T. Fernandez, M. Johnson, A. Tookman, and A. Bartley.

2010. "Attitudes and Barriers to Employment in HIV-Positive Patients." *Occupational Medicine* 60(6):423–29. doi: 10.1093/occmed/kqq077.
- Ruel, Theodore D., Brian C. Zaroni, Isaac Ssewanyana, Huyen Cao, Diane V Havlir, Moses Kanya, Jane Achan, Edwin D. Charlebois, and Margaret E. Feeney. 2011. "Sex Differences in HIV RNA Level and CD4 Cell Percentage During Childhood." *Clinical Infectious Diseases* 53(6):592–99. doi: 10.1093/cid/cir484.
- Suchmacher, Mendel, and Mauro Geller. 2012. "Chapter 1 - Study Type Determination." Pp. 3–15 in, edited by M. Suchmacher and M. B. T.-P. B. Geller. San Diego: Academic Press.
- Weyand, Cornelia M., and Jörg J. Goronzy. 2016. "Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets." *Annals of the American Thoracic Society* 13 Suppl 5(Suppl 5):S422–28. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.
- Wibowo Roselinda; Setiawaty, Vivi, Holy Arif; Roselinda. 2015. "Karakteristik Pekerjaan Pada Kasus Human Immunodeficiency Virus-1 Dan Subtipenya Di Tujuh Provinsi Di Indonesia Pada Tahun 2011." *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia* (Vol 4, No 2 (2015)):71–76.
- Yogani, Indria, Teguh Karyadi, Anna Uyainah, and Sukanto Koesnoe. 2017. "Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kenaikan CD4 Pada Pasien HIV Yang Mendapat Highly Active Antiretroviral Therapy Dalam 6 Bulan Pertama." *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 2:217. doi: 10.7454/jpdi.v2i4.89.