

HUBUNGAN ANTARA DURASI PEMBERIAN HAART (*HIGHLY ACTIVE ANTI RETROVIRAL THERAPY*) DENGAN PENINGKATAN LEVEL CD4 PADA PASIEN HIV DEWASA

Eustachius Hagni Wardoyo¹ dan Teguh Sarry Hartono²

Abstrak

Latar Belakang: Dinamika CD4 dikaitkan dengan durasi pemberian HAART memiliki keberagaman antar individu, antar seting waktu dan tempat. Dinamika CD4 paska HAART merupakan faktor penting baik dalam evaluasi klinis pasien HIV dan kepentingan epidemiologis. Penelitian ini bertujuan melihat hubungan antara durasi pemberian HAART dengan peningkatan level CD4.

Metodologi: Merupakan penelitian potong lintang dengan kriteria inklusi: 1. Usia pasien ≥ 18 tahun, pria dan wanita, 2. Memiliki angka CD4 pre ART (CD4 naïve) dan CD4 setelah ART, 3. Memiliki data CD4 naïve dan CD4 setelah HAART, 4. Memiliki selisih CD4 terakhir dengan CD4 naïve positif, dan 5. Memiliki kepatuhan berobat. Durasi pemberian HAART (bulan) dikelompokkan dalam kelompok waktu: 1) <12 , 2) $12 - 23$, 3) $24-36$ dan 4) ≥ 36 .

Hasil: Sejumlah 68 pasien dievaluasi. Dari 68 pasien terdapat 18 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Distribusi kelompok durasi dari 18 pasien: 1) 4 (22,2%), 2) 3 (16,7%), 3) 6 (33,3%) dan 4) 5 (27,8%). Dengan multivariate analysis terdapat perbedaan antar kelompok durasi terapi yang bermakna terhadap peningkatan CD4 ($p=0,033$; ANOVA). Secara spesifik perbandingan antar kelompok diuji menggunakan LSD post hoc test pada kelompok 1 dan 2 tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,801$) demikian juga kelompok 2 dan 3 ($p=0,553$) namun pada kelompok 3 dan 4 terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,020$).

Kesimpulan: Hanya 26,5% pasien yang mengalami kenaikan level CD4. Kenaikan level CD4 dapat terlihat secara bermakna setelah 36 bulan terapi HAART.

Kata kunci: HAART, CD4, *antiretroviral therapy*

¹Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Jl. Pendidikan 37 Mataram

²Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Soelianti Saroso, Jl. Sunter Permai Raya Jakarta

Koresponden: wardoyo_eh@yahoo.com

Abstract

Background: Dynamics of CD4 after commencing highly active antiretroviral therapy (HAART) for certain periods of time differ between patients, time and place. The present study aims to investigate the relationship between duration of commencing HAART and the increasing of CD4.

Methods: Using cross-sectional study with inclusion criteria as follow: man and women age ≥ 18 y.o., having CD4 naïve and CD4 post HAART, having positive difference between last CD4 and CD4 naïve and good adherence. HAART's duration (months) was grouped into: 1) <12 , 2) $12 - 23$, 3) $24-36$ and 4) ≥ 36 .

Results: Sixty eight patients were evaluated, only 18 patients met inclusion criteria. The duration groups are: 1) 4 (22,2%), 2) 3 (16,7%), 3) 6 (33,3%) and 4) 5 (27,8%) patients. Using multivariate analysis found there was significant difference between duration groups to increasing CD4 ($p=0,033$; ANOVA). Followed by LSD post hoc tested to group 1 and 2 no significant difference ($p=0,801$) also group 2 and 3 ($p=0,553$) but between group 3 and 4 found significant difference ($p=0,020$).

Conclusion: Only 26,5% (18/68) patients with increasing CD4. Increasing CD4 was observed significant after 36 months commencing HAART.

Keywords: HAART, CD4, *antiretroviral therapy*

¹ Faculty of Medicine Mataram University, Pendidikan Street, 37, Mataram, Indonesia

² Infection Disease Hospital Soelianti Saroso, Baru Sunter Permai Raya street Jakarta, Indonesia.

Level CD4 menjadi bagian penting dalam manajemen HIV, mulai dari menentukan apakah pasien sudah memenuhi syarat inisiasi *highly active antiretroviral therapy* (HAART), menilai status supresi imun pasien, menentukan infeksi oportunistik yang telah atau sedang terjadi, dan menentukan

paduan HAART yang sesuai^{1,2,3}. Setelah inisiasi HAART perlu dimonitor efek samping obat dan kepatuhan minum obat setidaknya dalam 2 minggu-2 bulan pertama, 6 bulan setelah inisiasi HAART perlu dilakukan pemeriksaan CD4 dan *viral load*^{1,4}. Studi dinamika level CD4 di Indonesia masih

terbatas dan respon imun pada seting lokal perlu diketahui, perbedaan tiap seting penelitian terutama terkait dengan variasi heterogeneity virus, latar belakang farmakogenetik, dan konstitusi tubuh. Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan yang mencari korelasi antara durasi HAART dan efek peningkatan level CD4.

METODOLOGI

Penelitian ini mengambil tempat di klinik *care, support and treatment* (CST) di Tomang Jakarta Barat yang berlangsung bulan Juni 2011. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan mengambil subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: 1. Usia pasien ≥ 18 tahun pria dan wanita, 2. Memiliki angka CD4 pre ART (CD4 naïve) dan CD4 setelah ART, 3. Memiliki data CD4 naïve dan CD4 setelah HAART, 4. Memiliki selisih CD4 terakhir dengan CD4 naïve positif, dan 5. Memiliki kepatuhan berobat. Durasi pemberian HAART dikelompokkan dalam kelompok waktu: 1) <12 bulan, 2) 12 – 23, 3) 24-36 dan 4) ≥ 36 .

Definisi operasional

Durasi pemberian HAART: selisih waktu antara inisiasi HAART dengan pemeriksaan level CD4 yang terakhir. Peningkatan level CD4: selisih positif antara pemeriksaan level CD4 terakhir dengan CD4 naïve

Analisis statistik

Data yang diolah adalah data peningkatan CD4 (data numerik) dalam pengelompokan durasi pemberian HAART. Perbedaan antar kelompok durasi dilakukan analisis *multivariate* dan uji *post hoc* menggunakan *software* SPSS 16.

HASIL

Sampai dengan bulan Juni 2011 terdapat 68 pasien yang memiliki kepatuhan berobat diatas 95%. Dari 68 pasien terdapat 18 pasien yang masuk kriteria inklusi. Sebanyak 50 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi karena tidak memiliki data CD4 setelah HAART dan peningkatan level CD4 tidak dapat dievaluasi.

Karakteristik subyek penelitian

Menurut jenis kelamin terdapat 3 perempuan dan 15 laki-laki dengan median usia 28 tahun (23-37). Sebanyak 9 pasien memiliki resiko penularan dari riwayat hubungan seks beresiko dan 9 pasien lainnya memiliki resiko penularan baik dari riwayat hubungan seks beresiko maupun penasan.

Delapan belas pasien dikelompokkan berdasarkan durasi HAART yang telah dijalani menjadi empat kelompok: 1) kurang dari 12 bulan sebanyak 4 (22,2%) orang, 2) antara 12-24 bulan sebanyak 3 (16,7%) orang, 3) antara 24-35 bulan sebanyak 6 (33,3%) orang dan 4) lebih atau sama dengan 36 bulan sebanyak 5 (27,8%) orang dengan peningkatan CD4 yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi kelompok pasien berdasarkan durasi HAART

Kelomp.	Durasi HAART	Jumlah pasien	Median peningkatan CD4 (min-max)
1	<12 bulan	4	122,5 (46-240)
2	12-23	3	114 (13-187)
3	24-35	6	146,5 (1-418)
4	≥36	5	361 (240-710)

DISKUSI

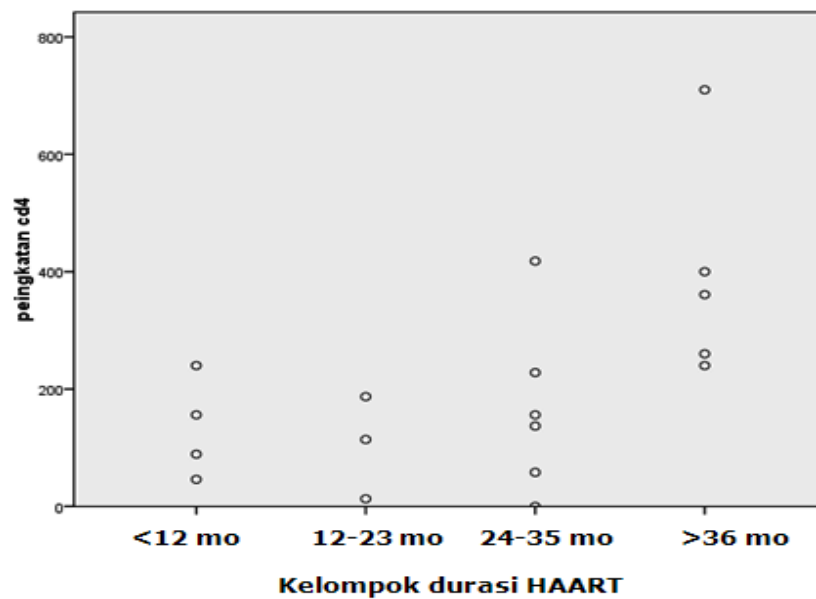
Respon imun CD4 paska HAART pada beberapa studi menunjukkan hasil yang bervariasi mulai dari peningkatan 190-423 sel/mmk dalam kurun waktu 4 tahun paska HAART⁵, peningkatan 50 sel/mmk setelah 120 hari⁶ namun tidak mengaitkan dengan durasi pemberian HAART.

Dalam studi ini dibandingkan dengan studi Kaufmann dkk (2003)⁵ dan Erb dkk (2000)⁷ menunjukkan persentase pasien yang mengalami peningkatan level CD4 yang lebih rendah (26,5% vs 39% dan 37,9%). Diduga factor usia pasien, respon imun yang buruk dan adanya interupsi saat HAART menjadi penyebab kegagalan naiknya CD4^{1,3,5,7,8}

Monitoring laboratorium menggunakan CD4 lebih dipilih terkait dengan biaya dan

ketersediaan tempat pemeriksaan di Indonesia. Kriteria laboratorium yang dipergunakan dalam monitoring antara lain darah lengkap, SGOT/SGPT, kreatinin serum, profil lipid dan lain-lain sesuai kondisi klinis pasien dan kemampuan sumber daya local. Pemeriksaan total lymphocyte count tidak mampu menggantikan pemeriksaan CD4^{1,3,4}.

Dalam kurun waktu diatas 36 bulan, terjadi median peningkatan level CD4 sebanyak 361 sel/mmk, sedikit melampaui perkiraan peningkatan level CD4 sebanyak 50-100 sel/mmk pertahun. Level CD4 merupakan penanda yang dipergunakan dalam manajemen HIV. Tanpa adanya HAART level CD4 akan menurun antara 80-110 sel/ μ L, pertahun^{1,2,4,9} (tabel1).



Gambar 1. Distribusi nilai peningkatan CD4 pada kelompok durasi pemberian HAART

Pada gambar 1 dan tabel 1, terlihat median peningkatan CD4 yang telah terlihat pada kelompok durasi pertama (122,5 sel/mmk) kemudian mengalami sedikit penurunan (114). Pada kelompok tiga terjadi peningkatan CD4 kembali, lebih tinggi dibanding kelompok pertama dan kedua (246,5 sel/mmk). Peningkatan CD4 yang terjadi antar kelompok durasi berbeda bermakna ($p=0,033$; ANOVA). Menggunakan LSD post hoc test pada kelompok 1 dan 2 tidak ada perbedaan yang bermakna ($p>0,05$) demikian juga kelompok 2 dan 3 ($p>0,05$) namun pada kelompok 3 dan 4 terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,020$). Sehingga durasi HAART selama lebih atau sama dengan 36 bulan baru terjadi peningkatan CD4 yang bermakna secara statistik.

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan dalam melakukan monitoring dan evaluasi HAART. Jika diketahui berapa lama waktu yang dibutuhkan sampai pemberian HAART memberikan respon

peningkatan level CD4 dibandingkan dengan CD4 pre-HAART (CD4 naïve) pada setting local akan memberikan manfaat baik itu dalam manajemen pasien yang baru terdiagnosa HIV maupun yang telah mengkonsumsi HAART dalam jangka waktu tertentu. Manfaat bagi pasien dan keluarganya diharapkan akan mendapatkan pembekalan awal pre-HAART (konseling) yang lebih baik sehingga meningkatkan kepatuhan minum obat. Manfaat bagi konselor, klinisi dan manajer kasus adalah mengetahui durasi HAART sampai memberikan peningkatan CD4 dipopulasi yang dijangkanya sehingga mempengaruhi perencanaan program, menambahkan materi edukasi, monitoring dan evaluasi efikasi terapi dan lebih lanjut lagi dapat menjadikan pertimbangan kapan dilakukannya uji resistensi HAART.

Keterbatasan penelitian ini harus ditindak lanjuti dengan penelitian selanjutnya dengan subyek penelitian yang lebih banyak, metodologi yang lebih baik dan memiliki

interpretative operasional dilapangan untuk membantu manajemen HIV yang lebih baik.

KESIMPULAN

Hanya 18/68 (26,5%) pasien yang mengalami kenaikan level CD4. Peningkatan

level CD4 dapat terlihat secara bermakna setelah 36 bulan terapi HAART.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada AIDS Research Center (ARC) Unika Atma Jaya dan Kios Informasi Kesehatan PPH Unika Atma Jaya Jakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. 2011. **Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis dan Terapi Antiretroviral Pada Orang Dewasa**. Jakarta
2. Sabin CA, AN Phillips. **Should HIV therapy be started at a CD4 cell count above 350 cells/ μ l in asymptomatic HIV-1-infected patients? [Special commentary]**. *Curr Opin in Infectious Diseases*: 2009. 22 (2):191-197
3. WHO. 2010. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.**— 2010 rev. Austria
4. Depkes RI. 2007. **Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral**, Edisi kedua. Jakarta
5. Kaufmann GR, L Perrin, G Pantaleo, M Opravil, H Furrer, A Telenti et al for the Swiss HIV Cohort Study Group. **CD4 T-Lymphocyte Recovery in Individuals with Advanced HIV-1 Infection Receiving Potent Antiretroviral Therapy for 4 Years**. *Arch Intern Med*. 2003;163:2187-2195
6. Binquet C, G Chêne, H Jacqmin-Gadda, V Journot, M Savès, D Lacoste, et al. **Modeling Changes in CD4-positive T-Lymphocyte Counts after the Start of Highly Active Antiretroviral Therapy and the Relation with Risk of Opportunistic Infections**. *Am J Epidemiol* 2001;153:386–93
7. Erb P, M Battegay, W Zimmerli, M Rickenbach, M Egger, for the Swiss HIV Cohort Study. **Effect of Antiretroviral Therapy on Viral Load, CD4 Cell Count, and Progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Community Human Immunodeficiency Virus–Infected Cohort** *Arch Intern Med*. 2000;160:1134-1140
8. Wardoyo EH, Hartono TS, Yunita R. **Highly active antiretroviral therapy (HAART) initiation to HIV patients with various CD4 levels**. Poster Presentation in 6th National Symposium Indonesian Antimicrobial Resistance Watch, July, 2010. Jakarta
9. Kelly M. 2004. **HIV Immunopathology**. In: Hoy J and S Lewin (Editor) *HIV Management in Australasia: a guide for clinical care*. Australasian Society for HIV Medicine Inc. ASHM.