

Periode Waktu Inisiasi Anti-Retroviral Terapi (ART) Berhubungan dengan Perbedaan *Outcome* dan Tingkat Kadar CD4 pada Kasus HIV Positif

Anti Retroviral Therapy (ART) Initiation Time Period Reveals Differences in Outcome and CD4 Level Among Positive-HIV Case

Wayan Citra Wulan Sucipta Putri^{*}, Anak Agung Sagung Sawitri^{1,2},
Komang Ayu Kartika Sari¹

¹Departemen Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kedokteran,
Universitas Udayana

²Yayasan Kerti Praja, Bali, Indonesia
(suciptaputri@unud.ac.id)

ABSTRAK

Pemberian ART (*Anti Retroviral Therapy*) lebih dini pada level CD4 yang lebih tinggi diyakini memberikan *outcome* yang lebih baik. Penelitian bertujuan mengetahui adanya perbedaan *outcome* dan tingkat kadar CD4 berdasarkan periode waktu inisiasi awal ART pada penderita HIV positif. Penelitian menggunakan rancangan kohort retrospektif, menggunakan data sekunder untuk melihat perbedaan *outcome* (CD4, status mortalitas, morbiditas, *lost to follow up*) pasien berdasarkan periode waktu inisiasi ART. Populasi penelitian adalah seluruh pasien HIV-positif yang sedang atau sudah menjalani ART di Kota Denpasar. Sebanyak 312 pasien diikutkan dalam penelitian ini sesuai kriteria. Hasil penelitian menunjukkan bahwa proporsi subjek yang mengalami kenaikan CD4 hanya 0-99sel/mm³ cenderung lebih besar pada kelompok yang memulai ART lebih dari 12 minggu dibandingkan pada kelompok yang memulai ART 12 minggu ke bawah (44.7% vs 36.7%). Begitu pula sebaliknya, proporsi subjek yang mengalami kenaikan CD4 ≥ 100 sel/mm³ lebih besar pada kelompok inisiasi ART ≤ 12 minggu (73.3% vs 55.3%) $p=0.046$. Proporsi subjek yang meninggal dan *lost to follow up* lebih besar pada kelompok subjek yang memulai ART lebih dari 12 minggu dari pada sebaliknya (berturut-turut 11% dan 24.2% vs 5% dan 12.7%, $p=0.003$). Perbedaan signifikan juga terlihat, proporsi subjek yang masih memakai ART lebih besar pada kelompok subjek yang melakukan inisiasi ART ≤ 12 minggu (64.8% vs 82.4%, $p=0.003$).

Kata kunci : HIV, CD4, ART, waktu inisiasi

ABSTRACT

Early ART (*Anti Retroviral Therapy*) treatment at higher CD4 levels is believed to provide better outcomes. This study aims to determine the differences in outcomes and levels of CD4 levels based on the initiation period of ART in HIV positive patients. This is a retrospective study, using secondary data to see differences in outcomes (CD4, morbidity, morbidity, *lost to follow-up*) of patients based on time-span status of ART initiation. The study population was all HIV-positive patients who were or had undergone antiretroviral therapy in Denpasar City. A total of 312 patients were included in the study according to the criteria. The results showed that the proportion of subjects who had a CD4 cell rise of only 0-99sel/mm³ tended to be greater in the group who started ART more than 12 weeks compared to those who started ART 12 weeks down (44.7% vs 36.7%). Vice versa, the proportion of subjects who had a CD4 increase ≥ 100 cells/mm³ was greater in the ART initiation group ≤ 12 weeks (73.3% vs 55.3%) $p=0.046$. The proportion of subjects who died and *lost to follow up* was greater in the subjects who started ART over 12 weeks than the opposite (respectively 11% and 24.2% vs 5% and 12.7%, $p=0.003$). Significant differences were also seen, the proportion of subjects who were still on HAART was greater in the group of subjects who initiated HAART ≤ 12 weeks (64.8% vs 82.4%, $p=0.003$).

Keywords : HIV, CD4, ART, initiation time period

PENDAHULUAN

HIV-AIDS masih menjadi isu kesehatan masyarakat dan berkontribusi signifikan terhadap beban penyakit tidak hanya di Indonesia, tetapi juga secara global. Menurut data UNAIDS di tahun 2017, dilaporkan bahwa secara global terjadi peningkatan jumlah kasus HIV dari 28.9 juta orang di tahun 2000 menjadi 37.7 juta orang di tahun 2016.¹ Namun, meski terjadi peningkatan besar kasus HIV dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi penurunan angka infeksi baru HIV, terdapat 1.8 juta infeksi baru HIV di tahun 2016, menurun dari angka 2.1 juta kasus di tahun 2015. Penurunan persentase infeksi baru dari tahun 2010 ke tahun 2016 lebih baik (11%) daripada tahun 2010 ke tahun 2015 (8%), yang mengindikasikan potensi kemajuan yang substansial meski tidak bisa dikatakan cepat.

Jumlah infeksi baru HIV di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya. Sejak pertama kali ditemukan tahun 1987 sampai Maret 2017, HIV-AIDS tersebar di 390 (78%) dari 498 kabupaten/kota di seluruh provinsi di Indonesia. Sejak tahun 2005 kasus HIV mengalami peningkatan signifikan, sampai tahun 2005 kasus HIV sebanyak 859 kasus, dan 3 tahun terakhir meningkat sekitar 40 kali lipat meliputi tahun 2014 sebanyak 32.711 kasus, tahun 2015 sebanyak 30.935 kasus dan akhir tahun 2016 sebanyak 41.250.² Namun, meski terjadi peningkatan infeksi baru HIV setiap tahunnya, angka kematian AIDS menurun dari 1.11% pada tahun 2015 menjadi 0.08% pada tahun 2017. Cakupan penderita HIV yang menjalani terapi antiretroviral (ART) juga meningkat dari 10% di tahun 2015 menjadi 13% di tahun 2016.^{2,3} Dinas Kesehatan Provinsi Bali melaporkan bahwa terjadi peningkatan kasus baru HIV dari 567 kasus di tahun 2011 menjadi 1557 kasus di tahun 2016. Cakupan orang dengan HIV yang mendapat ART menurun dari 60.91% di tahun 2014 menjadi 56.87% di tahun 2016 meski sudah melebihi target capaian provinsi yakni 47%.⁴

Salah satu kunci keberhasilan dalam menurunnya angka kematian AIDS ditengah meningkatnya infeksi baru HIV terletak pada peningkatan cakupan ART. Terkait dengan hal tersebut, salah satu kunci keberhasilan ART untuk HIV adalah tidak tertundanya pemberian ART sejak awal didiagnosis HIV.⁵ Beberapa faktor yang men-

dorong rekomendasi untuk inisiasi sedini mungkin diantaranya (1). Sifat biologis dari replikasi virus HIV (1 sampai 10 juta virus per hari); (2). Reaksi inflamasi dari replikasi berasosiasi dengan onset dini dari kondisi komorbid; (3). Obat-obatan yang tersedia saat ini memiliki efikasi yang lebih tinggi, tetapi toksisitas lebih sedikit dari beberapa tahun sebelumnya; dan (4). Adanya bukti penelitian uji klinis yang menunjukkan keuntungan terapi pada level CD4 yang lebih tinggi. Hasil beberapa studi kohort menunjukkan keuntungan yang nyata dari ART pada level CD4 yang lebih tinggi dan tidak ada yang menunjukkan kerugian untuk ART yang lebih dini di populasi. Berbagai penelitian telah dilakukan sejak tahun 2000 di sejumlah institusi di Amerika Serikat dan beberapa belahan di seluruh dunia terkait prognosis dari pasien yang memulai ART pada berbagai jumlah CD4 yang berbeda. Penelitian-penelitian tersebut mengarah pada rekomendasi inisiasi ART pada level CD4 yang lebih tinggi. Beberapa hasil penelitian tersebut mengarah pada pemberian ART lebih dini memberikan luaran yang lebih baik dari pada pemberian terapi yang tertunda atau sesuai standar.^{6,7}

Terkait dengan berbagai penelitian tersebut pada tahun 2015, WHO (*World Health Organization*) telah mengeluarkan rekomendasi untuk memberikan ART untuk semua penderita HIV positif terlepas dari kriteria umur dan status kekebalan tubuh.⁸ Rekomendasi Kementerian Kesehatan juga sejalan dengan rekomendasi WHO menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 21 tahun 2013 tentang Penanggulangan HIV dan AIDS dan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 87 tahun 2014 tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral; dinyatakan bahwa pemberian ART secara dini memberi dampak positif secara klinis, berperan dalam pencegahan dan peningkatan harapan hidup serta penurunan insiden HIV di populasi.

Upaya inisiasi ART secara dini dapat terhambat dengan adanya upaya persiapan ART yang meliputi proses konseling terkait kesiapan penderita HIV positif yang tak lepas dari isu stigma, dukungan lingkungan sekitar dan tertundanya penyampaian diagnosis.⁹ Penelitian-penelitian terkait waktu inisiasi ART masih terbatas dalam lingkup membandingkan *outcome* sebelum dan sesudah inisiasi,^{10,11} membandingkan kelompok umur¹² atau

mengidentifikasi waktu klinis terbaik,^{13,14} sementara penelitian terkait waktu inisiasi ART mulai dari pasien memenuhi syarat sampai memulai ART masih sedikit.¹⁵ Pemahaman yang lebih baik mengenai waktu optimal untuk inisiasi ART sangat diperlukan untuk mencegah meningkatnya kematian dan *lost to follow up* dan membantu para klinisi membuat keputusan dalam mengadaptasi waktu inisiasi sesuai kebutuhan tanpa mengorbankan kondisi klinis pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan *outcome* dan level CD4 berdasarkan periode waktu inisiasi terapi awal di antara para penderita HIV positif.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan kohort retrospektif dengan memakai data sekunder untuk melihat perbedaan *outcome* (CD4, status mortalitas, morbiditas dan *lost to follow up*) pasien berdasarkan status periode waktu inisiasi ART. Populasi penelitian adalah seluruh pasien HIV-positif yang sedang atau sudah menjalani ART di Kota Denpasar. Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah seluruh klien HIV positif yang menggunakan ART di Klinik *Care Support and Treatment* (CST) Yayasan Kerti Praha (YKP) Denpasar periode 2003 sampai 2013. Yayasan Kerti Praha adalah organisasi non-profit yang bergerak dalam bidang pencegahan HIV. Seluruh populasi terjangkau diikutkan dalam penelitian sebagai sampel. Apabila setiap sampel yang diikutkan tidak memiliki data *follow up* (setidaknya 1 kali pemeriksaan *follow up* setelah inisiasi ART), maka sampel dieksklusi dari penelitian. Besar sampel minimal dalam penelitian ini adalah 193 sampel, dengan nilai $Z\alpha$ sebesar 1.96, derajat kesalahan (α) sebesar 10% dan besar proporsi kejadian 1 (P1) dan kejadian 2 (P2) sebesar 50%.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah periode waktu inisiasi awal ART yang didefinisikan sebagai selisih waktu tanggal inisiasi ART dengan tanggal pasien *eligible* untuk menerima ART. Kriteria *eligibilitas* adalah penderita HIV positif (tanpa melihat level CD4 atau kondisi klinis)⁸ yang dilihat dari tanggal pemeriksaan CD4 pertama kali di YKP. Variabel dependen dalam penelitian ini adalah peningkatan kadar CD4 dan *outcome*. Peningkatan kadar CD4 adalah selisih antara kadar CD4 pada pemeriksaan lanjutan diku-

rangi kadar CD4 pada saat inisiasi ART. *Outcome* meliputi catatan mengenai status penggunaan ART oleh sampel seperti yang tertulis di register yang dibedakan menjadi masih memakai ART, *lost to follow up* (menghentikan pengobatan, hilang atau pindah) dan kematian. Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan mencari data sekunder dari register pasien dan rekam medis pasien HIV-positif di klinik CST YKP Denpasar. Data dianalisa dengan uji beda dua proporsi untuk melihat perbedaan *outcome* (CD4, status mortalitas dan *lost to follow up* (LTFU)) dan kadar CD4 pada sampel pasien HIV positif *asimptomatis* yang menjalani ART berdasarkan status periode waktu inisiasi ART.

HASIL

Dari 547 pasien HIV positif yang terdaftar dalam data *Care Support and Treatment* (CST) di Klinik Amertha, Yayasan Kerti Praha (YKP) tahun 2002 sampai 2013, hanya 312 yang memenuhi kriteria sebagai sampel dan diikutsertakan dalam analisis. Adapun terkait karakteristik sampel yang diikutsertakan dalam analisis (Tabel 1), dari segi umur, proporsi terbesar adalah pada kelompok umur dewasa (76.5%), dengan jenis kelamin terbanyak pada kelompok laki-laki (56.5%), kelompok area terbesar adalah dari Denpasar dengan proporsi sebanyak 37.1%. Sebagian besar pasien adalah pegawai swasta (41.3%) dengan risiko transmisi terbanyak berasal dari kelompok heteroseksual (50.6%). Status pendidikan pasien sebagian besar tergolong berpendidikan rendah (tidak sekolah, SD, SMP dan SMA) yakni sebanyak 50.2%.

Analisis terhadap periode waktu inisiasi awal ART secara univariat menunjukkan bahwa rata-rata pasien memulai ART pada minggu ke 25.1 ± 49.775 dengan median pada minggu ke-3 (Tabel 2). Apabila periode waktu inisiasi ART dikategorikan dengan *cut off point* 12 minggu, didapatkan bahwa sebagian besar subjek memulai ART sebelum atau sama dengan 12 minggu (70.8%) (Tabel 3). Oleh karena subjek penelitian adalah pasien CST di YKP yang sebagian besar subjek memulai ART saat level CD4 mencapai $200-350 \text{ sel/mm}^3$ sehingga asumsi batas periode waktu untuk memulai ART untuk dikatakan terlambat adalah 12 minggu.

Analisis univariat terhadap kadar CD4

Tabel 1. Karakteristik Pasien CST dari tahun 2002-2013 di Yayasan Kerti Praja

Karakteristik	n	%
Umur		
Remaja	59	18.7
Dewasa	241	76.5
Lansia	15	4.8
Jenis Kelamin		
Laki-laki	178	56.5
Perempuan	124	39.4
Waria	12	3.8
Gay	1	.3
Area		
Denpasar	117	37.1
Badung	26	8.3
Klungkung	1	.3
Gianyar	2	.6
Jawa	1	.3
Tabanan	4	1.3
Missing	164	52.1
Pekerjaan		
Pekerja Seks	65	20.6
Pegawai swasta	130	41.3
Tidak bekerja	86	27.3
Pekerja LSM	6	1.9
Wiraswasta	21	6.7
PNS	1	.3
Petani	6	1.9
Risiko Transmisi		
Homoseksual	46	14.6
Heteroseksual	176	56.5
Biseksual	5	1.6
IDU	86	27.3
Pendidikan		
Rendah	158	50.2
Tinggi	157	49.8

dilakukan dengan menghitung kadar CD4 saat inisiasi ART dan menghitung kenaikan 1 tahun sejak inisiasi ART. Pada saat inisiasi ART, rata-rata kadar CD4 pada pasien adalah 153.47 ± 184.290 sel/ml dengan nilai tengah pada level 118 sel/ml (Tabel 4). Pada saat 1 tahun sejak inisiasi ART ditemukan sebagian besar responden mengalami kenaikan kadar CD4 ≥ 100 sel/mm³ lebih besar dari pada kenaikan sebanyak < 100 sel/mm³ (69.4% vs 30.6%). Kenaikan kadar CD4 diharapkan sekitar 50-100 sel/mm³ dalam 1 tahun pertama dan 50 sel/mm³ kenaikan per tahun pada tahun berikutnya¹⁶, sehingga 100 sel/mm³ dijadikan *cut off* dalam mengkategorikan kadar CD4. Analisis univa-

riat terhadap *outcome* menunjukkan bahwa pasien yang masih dalam ART merupakan proporsi terbesar dari subjek diikuti dengan pasien yang *lost to follow up* dan meninggal (berturut-turut 77.2%, 16% dan 6.7%).

Uji beda 2 proporsi antara periode waktu inisiasi ART dengan peningkatan kadar CD4 menunjukkan bahwa proporsi subjek yang mengalami kenaikan CD4 hanya 0-99sel/mm³ cenderung lebih besar pada kelompok yang memulai ART lebih dari 12 minggu dibandingkan pada kelompok yang memulai ART 12 minggu ke bawah (44.7% vs 36.7%). Begitu pula sebaliknya, proporsi subjek yang mengalami kenaikan CD4 ≥ 100 sel/mm³ lebih besar pada kelompok inisiasi ART ≤ 12 minggu (73.3% vs 55.3%). Analisa *chi-square* memberikan hasil yang bermakna dengan nilai $p=0.046$. Di sisi lain, proporsi subjek yang meninggal dan *lost to follow up* lebih besar pada kelompok subjek yang memulai ART lebih dari 12 minggu dari pada sebaliknya (berturut-turut 11% vs 5% dan 24.2% vs 12.7%, $p=0.003$). Perbedaan signifikan juga terlihat, proporsi subjek yang masih memakai ART lebih besar pada kelompok subjek yang melakukan inisiasi ART ≤ 12 minggu (64.8% vs 82.4%, $p=0.003$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menemukan adanya perbedaan bermakna pada *outcome* (meninggal, *lost to*

Tabel 2. Periode Waktu Inisiasi ART, Kenaikan Kadar CD4 sejak Inisiasi ART dan Outcome pada pasien CST

Variabel	n	%
Periode waktu inisiasi (n=312)		
Late (> 12 minggu)	91	29.2
Early (≤ 12 minggu)	221	70.8
Kenaikan Kadar CD4 pada Follow Up bulan ke 1 (n=173)		
< 100 sel/mm ³	53	30.6
≥ 100 sel/mm ³	120	69.4
Kenaikan Kadar CD4 pada Follow Up bulan ke 13-24 (n=126)		
0-149 sel/mm ³	56	34.6
≥ 150 sel/mm ³	106	65.4
Outcome (n=312)		
Meninggal	21	6.7
<i>Lost to Follow Up</i>	50	16.0

Tabel 3. Perbedaan Kenaikan CD4 pada *Follow Up* Bulan ke-3 sampai bulan ke-12 Berdasarkan Kelompok Periode Waktu

Periode Waktu	Kenaikan CD4		Total
	0-99 sel/mm ³	≥100sel/mm ³	
>12 minggu	17 (44.7%)	21 (55.3%)	38 (100%)
≤12 minggu	36 (26.7%)	99 (73.3%)	135 (100%)

p=0.046 (<0.05)

Tabel 4. Perbedaan *Outcome* berdasarkan Kelompok Periode Waktu

Periode Waktu	<i>Outcome</i>			Total
	Meninggal	<i>Lost to Follow Up</i>	On ART	
>12 minggu	10 (11%)	22 (24.2%)	59 (64.8%)	91 (100%)
≤12 minggu	11 (5%)	28 (12.7%)	182 (82.4%)	221 (100%)

X²=11.347000 (p=0.003)

follow up, dan *on ART*) dan kadar CD4 berdasarkan periode waktu inisiasi ART pada kasus HIV positif di Bali. Terkait dengan hasil analisa univariat terhadap karakteristik demografis dari subjek penelitian, sebaran karakteristik sampel pada penelitian ini sesuai dengan berbagai penelitian serupa pada beberapa kota besar di Indonesia, seperti tercatat pada puskesmas di Sumatera Utara dengan proporsi tertinggi ada pada kelompok umur dewasa (39,2%), jenis kelamin laki-laki (71,1%), tingkat pendidikan tamat SLTA (62,1%), dan pekerjaan wiraswasta (46,0%).¹⁷ Analisa univariat terhadap periode waktu inisiasi ART menunjukkan hasil yang konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Teasdale *et al.*, di Rwanda menunjukkan 53% dan 77.2% pasien HIV positif memulai ART 4 minggu dan 12 minggu setelah pemeriksaan CD4.¹⁸ Sebuah sistematik review penelitian kohort dari 12 negara di Sub Sahara menemukan bahwa 63-68% pasien HIV positif memulai ART dengan median waktu 22-208 hari.^{19,20} Namun, beberapa penelitian lain cenderung menunjukkan hasil yang lebih rendah yakni 56%-57% dari pasien HIV positif memulai ART 3-6 bulan setelah dinyatakan *eligible* untuk ART.^{21,22} Periode inisiasi 12 minggu pada penelitian ini yang cenderung lebih banyak proporsinya dibandingkan penelitian lain dimungkinkan karena sebagian besar pasien yang datang ke YKP adalah pasien dari kelompok berisiko (mengingat YKP adalah yayasan yang bergerak di bidang HIV), sehingga cukup banyak pasien yang dapat dimotivasi untuk memulai ART lebih dini saat su-

dah *eligible*.

Analisa univariat terhadap *outcome* dan kadar CD4 menunjukkan bahwa frekuensi kenaikan kadar CD4 pada pasien CST di YKP ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya. Mocroft, A., *et al.*, menyatakan bahwa peningkatan CD4 terbesar terjadi pada 1 tahun pertama inisiasi ART yakni sekitar 100 sel/mm³ berapapun kadar CD4 awal terapi. Peningkatan ini berlanjut pada level yang lebih rendah yakni 50 sel/mm³ per tahun untuk 5 tahun berikutnya. Penelitian yang dilakukan oleh Asfaw *et al.*, juga menemukan 150 sel/mm³ dengan range mulai dari peningkatan 50-200sel/mm³ pada tahun pertama.²³ Namun, peningkatan level CD4 setelah 1 tahun di penelitian ini berbeda dari hasil penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Asfwa *et al.*, menemukan bahwa pada tahun ke-2 level CD4 meningkat dengan median 150 sel/mm³ dari pemeriksaan tahun ke-1, berbeda 3 kali lipat dari penelitian ini. Rendahnya peningkatan CD4 pada tahun ke-2 pada pasien CST di YKP bisa disebabkan oleh berbagai faktor seperti kepatuhan, perilaku berisiko (merokok, penyalahgunaan obat)²⁴ yang tidak diteliti di penelitian ini.

Terkait dengan proporsi pasien yang masih dalam pengobatan, *lost to follow up* dan meninggal, hasil dari penelitian ini lebih tinggi dari penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Teasdale di Rwanda terhadap kohort yang diteliti selama 5-15 tahun menemukan diantara pasien yang *eligible* untuk ART, 10.1% dan 1.2% pasien *lost to follow up* dan meninggal berturut-turut.¹⁸ Pene-

litian lain oleh Onoka *et al.*, menemukan proporsi pasien masih dalam pengobatan sebanyak 66%, yang *lost to follow up* adalah sebanyak 32.8% dan meninggal sebanyak 0.4% (fasilitas pemerintah).²⁵ Perbedaan dari hasil penelitian ini dibanding penelitian sebelumnya dapat terjadi karena perbedaan dari jenis layanan kesehatan dan populasi dari penelitian ini. Penelitian oleh Teasdale *et al.*, di Rwanda dan Onoka *et al.*, di Nigeria dilakukan di layanan kesehatan yang dikunjungi oleh sebagian besar penderita HIV di wilayah tersebut. Layanan kesehatan tersebut juga tidak eksklusif melayani hanya penderita HIV saja sehingga populasi penelitian juga berbeda.

Uji bivariat terkait perbedaan kenaikan level CD4 dan perbedaan *outcome* (dalam pengobatan, LTFU dan kematian) berdasarkan periode waktu inisiasi menemukan hasil yang bermakna. Penelitian ini membuktikan bahwa pasien yang memulai inisiasi ART lebih dini (<12 minggu) cenderung mengalami peningkatan level CD4 lebih besar ($\geq 100 \text{ sel/mm}^3$), cenderung memiliki proporsi pasien yang meninggal dan *lost to follow up* lebih kecil daripada memulai ART ≥ 12 . Temuan dari penelitian ini konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang meneliti efek pemberian ART lebih dini pada pasien HIV positif.²⁶⁻²⁹ Meskipun penelitian ini menunjukkan hasil yang konsisten dengan berbagai penelitian sebelumnya, *cut off* dari penelitian ini tidak sama. Hal ini dikarenakan pada saat penelitian ini dikerjakan, belum ada pedoman yang jelas untuk berapa periode waktu pemberian ART dinyatakan cepat/dini dan terlambat. Penelitian ini menggunakan *cut off* dua belas minggu karena berbagai studi menyatakan waktu dini memulai ART adalah saat infeksi primer (*sero-conversion time*) yakni 12-48 minggu.²⁹ WHO sendiri sudah mengeluarkan rekomendasi untuk memulai ART cepat (*rapid initiation* ART) di tahun 2017 untuk pasien HIV positif terutama untuk pasien HIV positif dengan gejala klinis berat dan/atau sudah siap menjalani terapi. Batas waktu *rapid initiation* ini adalah dalam kurun waktu 7 hari.²⁸

Meskipun penelitian ini memiliki kesesuaian dengan beberapa penelitian sebelumnya, tetapi penelitian ini tidak lepas dari kelemahan. Lokasi penelitian ini adalah di Yayasan yang bergerak di bidang HIV dengan subjek yang

diteliti cenderung subjek dari kelompok berisiko. Implikasinya adalah bahwa hasil penelitian ini tidak bisa digeneralisir pada populasi karena HIV tersebar pada kelompok yang lebih luas, misalnya dari kelompok berisiko ke kelompok tidak berisiko. Sumber data dari penelitian ini adalah data sekunder, sehingga kelemahan penggunaan data sekunder juga merupakan kelemahan dari penelitian ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal peningkatan kadar CD4 dan *outcome* berdasarkan periode waktu inisiasi ART pada penderita HIV positif. Hasil penelitian ini memberikan sumbangan pemikiran untuk mempertimbangkan waktu inisiasi ART dimana klinisi diharapkan mempertimbangan periode inisiasi ART yang lebih cepat tanpa melupakan kesiapan pasien untuk mencapai *outcome* dan level CD4 yang lebih baik. Pembuktian adanya hubungan positif antara waktu inisiasi dan *outcome* akan memberikan dasar bagi pemegang kebijakan dalam penatalaksanaan dan kebijakan pencegahan HIV di Indonesia untuk semakin melakukan strategi yang lebih komprehensif. Strategi yang komprehensif dilakukan tidak hanya di pencegahan primer (seperti penggunaan kondom, edukasi dengan *save sex* pada kelompok berisiko atau non berisiko), tetapi juga di pencegahan sekunder dan rehabilitasi. Terbatasnya jumlah publikasi penelitian terkait topik ini menimbulkan urgensi untuk meneliti lebih lanjut dalam lingkup yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global HIV and AIDS Statistics. Avert [Web Page]. 2017; [Diakses 23 Maret 2018]. Available at: <https://www.avert.org/global-hiv-and-aids-statistics>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Laporan Perkembangan HIV-AIDS & Penyakit Infeksi Menular Seksual (PIMS) Triwulan I Tahun 2017. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2017.
3. UNAIDS. Indonesia. 2018; [Diakses 22 Maret 2018]. Available at: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/indonesia>.

4. Dinas Kesehatan Provinsi Bali. Profil Kesehatan Dinas Kesehatan Provinsi Bali 2016. Bali: Dinas Kesehatan Provinsi Bali; 2017.
5. Nachega JB, Uthman OA, Del Rio C, Mugavero MJ, Rees H, Mills EJ. Addressing the Achilles' Heel in the HIV Care Continuum for the Success of A Test and Treat Strategy to Achieve an AIDS-free Generation. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(suppl_1):S21-S7.
6. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal Voluntary HIV Testing with Immediate Antiretroviral Therapy as A Strategy for Elimination of HIV Transmission: A Mathematical model. *The Lancet*. 2009;373(9657):48-57.
7. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Meriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(18):1815-26.
8. World Health Organization. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV, Web Supplement: Annex 2: Evidence to Decision-making Tables and Supporting Evidence. Switzerland : World Health Organization; 2015.
9. World Health Organization. HIV Adolescents: Guidance for HIV Testing and Counselling and Care for Adolescents Living with HIV: Recommendations for a Public Health Approach and Considerations for Policy Makers and Managers. Geneva : WHO; 2013.
10. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T, et al. High Attrition Before and After ART Initiation Among Youth (15–24 Years of Age) Enrolled in HIV Care. *AIDS*. 2014; 28(4):559.
11. Koech E, Teasdale CA, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN, et al. Characteristics and Outcomes of HIV-infected Youth and Young Adolescents Enrolled in HIV Care in Kenya. *AIDS*. 2014; 28(18):2729.
12. Matyanga C, Takarinda K, Owiti P, Mutasa-Apollo T, Mugurungi O, Buruwe L, et al. Outcomes of Antiretroviral Therapy Among Younger Versus Older Adolescents and Adults in an Urban Clinic, Zimbabwe. *Public Health Action*. 2016;6(2):97-104.
13. Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Jan M, et al. Early Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV Infected Adults and Adolescents: A Systematic Review. *AIDS*. 2014; 28:S105-S18.
14. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, Technau K-G, Renner L, Judd A, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Treatment Initiation in HIV Positive Children and Adolescents: A Multi-regional Analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *International Journal of Epidemiology*. 2016;46(2):453-65.
15. Hutapea HML, Mirino Y, Widiyanti M, Fitriana E, Maladan Y, Oktavian A. Penurunan CD4 pada ODHA Setelah Terapi ARV Lebih Dari 39 Bulan. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2017;13(3):267-72.
16. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 Counts in Patients with HIV-1 Infection and Maximum Virological Suppression Who are Taking Combination Antiretroviral Therapy: An Observational Cohort Study. *The Lancet*. 2007;370(9585):407-13.
17. Sidebang P. Karakteristik Penderita HIV/AIDS di Puskesmas Tanjung Morawa Agustus 2006–Mei 2010.
18. Teasdale CA, Wang C, Francois U, Ndahimana JdA, Vincent M, Sahabo R, et al. Time to Initiation of Antiretroviral Therapy among Patients Who are ART Eligible in Rwanda: Improvement Over Time. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. 2015; 68(3):314.
19. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV Care between Testing and Treatment in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *PLoS Medicine*. 2011;8(7):e1001056.
20. Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T, et al. Loss to Programme between HIV Diagnosis and Initiation of Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa: Systematic Review and Meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health*. 2012;17(12):1509-20.
21. Hanna DB, Buchacz K, Gebo KA, Hessel NA, Horberg MA, Jacobson LP, et al. Trends and Disparities in Antiretroviral Therapy Initiation and Virologic Suppression among Newly Treatment-Eligible HIV-infected Individuals

- in North America, 2001–2009. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(8):1174-82.
22. Kayigamba FR, Bakker MI, Fikse H, Mugisha V, Asiiimwe A, van der Loeff MFS. Patient Enrolment into HIV Care and Treatment within 90 days of HIV Diagnosis in Eight Rwandan Health Facilities: A Review of Facility-based Registers. *PloS One*. 2012;7(5):e36792.
 23. Asfaw A, Ali D, Eticha T, Alemayehu A, Alemayehu M, Kindeya F. CD4 Cell Count Trends after Commencement of Antiretroviral Therapy among HIV-infected Patients in Tigray, Northern Ethiopia: A Retrospective Cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0122583.
 24. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, César CC, Souza WV, Lacerda HR, Albuquerque MdFPM, et al. Factors Related to Changes in CD4+ T-cell Counts Over Time in Patients Living with HIV/AIDS: A Multilevel Analysis. *PloS One*. 2014; 9(2):e84276.
 25. Onoka C, Uzochukwu B, Onwujekwe O, Chukwuka C, Ilozumba J, Onyedum C, et al. Retention and Loss to Follow-up in Antiretroviral Treatment Programmes in Southeast Nigeria. *Pathogens and Global Health*. 2012; 106(1):46-54.
 26. Ssebunya R, Wanyenze RK, Lukolyo H, Mutto M, Kisitu G, Amuge P, et al. Antiretroviral Therapy Initiation Within Seven Days of Enrolment: Outcomes and Time to Undetectable Viral Load among Children at an Urban HIV Clinic in Uganda. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17(1):439.
 27. Sinha S, Shekhar RC, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N, et al. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Indian HIV-Infected Individuals with Tuberculosis on Antituberculosis Treatment. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12(1):168.
 28. World Health Organization. Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. Geneva: World Health Organization; 2017.
 29. Jourdain G, Le Cœur S, Ngo-Giang-Huong N, Traisathit P, Cressey TR, Fregonese F, et al. Switching HIV Treatment in Adults Based on CD4 Count versus Viral Load Monitoring: A Randomized, Non-inferiority Trial in Thailand. *PLoS Medicine*. 2013; 10(8):e1001494.