

Hubungan Status Imunologis dengan Stadium Klinis pada Pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) Relation of Immunological Status and Clinical Stage in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients

Rio S. A. Viyani,¹ Kurniasari²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

Email: kurniasari@trisakti.ac.id

Received: May 20, 2024; Accepted: August 4, 2024 ; Published online: August 7, 2024

Abstract: Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is still quite common in Indonesia. The clinical stage of HIV determines HIV prognosis. Opportunistic infections are one of the criteria for assessing the clinical stage of HIV. Level of CD4 influence the incidence of opportunistic infections. This study aimed to analyze the relationship between immunological status and HIV clinical stage. This was an descriptive and analytical study with a cross-sectional design using 73 medical records of HIV patients who sought treatment at one of the hospitals in Jakarta between January 2022 and May 2023. Data on sex, body mass index, CD4 levels, clinical stage, and opportunistic infections were collected from medical records. The sample selection technique was consecutive non-random sampling. HIV patients that received antiretroviral therapy (ARV) were included in this study. The chi-square test was used for analysis with a significance level of 5%. The results showed that the majority subjects were male (63.0%), underweight (49.3%), CD4 <200 cells/mm³ (46.6%), had opportunistic infection of pulmonary TB (23.3%), and clinical stage III (45.2%). The chi-square test obtained a p-value of <0.001 for the relation between CD4 level and clinical stage of HIV. In conclusion, immunological status based on CD4 levels can be one of the factors used to assess the severity of HIV disease clinically in patients receiving ARV therapy.

Keywords: human immunodeficiency virus; CD4; clinical stage; opportunistic infection

Abstrak: Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) masih cukup banyak ditemukan di Indonesia. Prognosis HIV dipengaruhi oleh stadium klinis HIV. Infeksi oportunistik dinilai dalam penentuan stadium klinis HIV. Kejadian dan jenis infeksi oportunistik tergantung pada kadar CD4. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan status imunologis dengan stadium klinis pada pasien HIV. Jenis penelitian ialah deskriptif analitik dengan desain potong lintang dengan menggunakan 73 rekam medis pasien HIV yang berobat di salah satu RSUD di Jakarta antara Januari 2022 - Mei 2023. Data berupa jenis kelamin, indeks masa tubuh, kadar CD4, stadium klinis dan jenis infeksi oportunistik dikumpulkan dari rekam medis. Teknik pemilihan sampel adalah *consecutive non-random sampling*. Penelitian ini hanya mengikutsertakan rekam medis dari pasien yang mendapatkan terapi antiretroviral (ARV). Analisis statistik menggunakan uji *chi-square* dengan tingkat kemaknaan 0,05. Hasil penelitian mendapatkan mayoritas pasien HIV berjenis kelamin laki-laki (63,0%), memiliki IMT *underweight* (49,3%), CD4 <200 sel/mm³ (46,6%), infeksi oportunistik TB Paru (23,3%), dan berada pada stadium klinis III (45,2%). Analisis hubungan antara kadar CD4 dengan stadium klinis HIV memperoleh nilai p<0,001. Simpulan penelitian ini ialah status imunologis yang diukur berdasarkan kadar CD4 dapat menjadi salah satu faktor yang digunakan untuk menilai derajat beratnya penyakit HIV secara klinis pada pasien yang menerima terapi ARV.
Kata kunci: *human immunodeficiency virus*; CD4; stadium klinis; infeksi oportunistik

PENDAHULUAN

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan krisis dalam skala dunia. *World Health Organization* (WHO) menyatakan terdapat 39 juta orang HIV-positif di dunia pada tahun 2022.¹ Indonesia termasuk negara dengan risiko *HIV/Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) kelima tertinggi di Asia. Pada tahun 1987 sampai 2017, terdapat 242.699 kasus baru HIV/AIDS, dan 87.453 kasus baru AIDS.²

Infeksi HIV menyebabkan terjadinya penurunan sistem imun tubuh progresif akibat jumlah dan respons sel *T-Cluster of Differentiation 4* (CD4) yang berkurang.³ Penurunan sistem imun berdampak pada munculnya berbagai gejala, seperti penurunan berat badan, diare, termasuk terjadinya infeksi oportunistik.^{4,5} *World Health Organization* membagi stadium klinis HIV atas stadium klinis I, II, III, dan IV.⁵ Stadium klinis HIV digunakan untuk menilai status imunologis pasien HIV, terutama pada kondisi saat pemeriksaan kadar CD4 tidak dapat dilakukan.⁶ Edathodu et al⁷ melaporkan adanya korelasi negatif dengan kekuatan sedang antara stadium klinis HIV dengan kadar CD4. Pada penelitian tersebut dapat diamati bahwa lebih dari separuh pasien HIV stadium klinis I memiliki kadar CD4 yang tinggi, sedangkan kadar CD4 rendah hampir seluruhnya dialami oleh pasien HIV stadium klinis IV. Menurut Ebonyi et al,⁸ pasien HIV stadium klinis III dan IV memiliki kecenderungan 7 kali lebih besar untuk memiliki kadar CD4 yang rendah dibanding stadium klinis I dan II. Kadar CD4 yang rendah berpengaruh terhadap peningkatan kerentanan terjadinya infeksi oportunistik dan stadium klinis HIV.⁹ Hasil berbeda dikemukakan oleh Aregay et al⁶ yaitu sebagian besar pasien dengan kadar CD4 <200 sel/mm³ (imunodefisiensi berat) berada dalam stadium klinis I dan II, meskipun pasien HIV stadium klinis III dan IV hanya sebagian kecil yang memiliki kadar CD4 ≥200 sel/mm³. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar CD4 dengan stadium klinis HIV.

Penentuan stadium klinis HIV memiliki peranan penting dalam manajemen tatalaksana pasien HIV, seperti waktu mulai terapi, perubahan jenis terapi, pemberian terapi profilaksis dan intervensi lainnya.⁵ Antiretroviral (ARV) merupakan terapi farmakologik utama yang diberikan pada pasien HIV. Berdasarkan rekomendasi WHO, ARV harus diberikan pada semua stadium klinis HIV tanpa memperhatikan kadar CD4 individu tersebut.¹⁰ Terapi ARV meningkatkan angka *survival* dan menurunkan risiko infeksi oportunistik.¹¹

Hubungan antara kadar CD4 dan stadium klinis HIV masih belum dapat dipastikan. Hal ini mendorong penulis untuk mengetahui distribusi jenis kelamin, Indeks Masa Tubuh (IMT), kadar CD4, stadium klinis, jenis infeksi oportunistik, serta menentukan hubungan antara kadar CD4 dengan stadium klinis pada pasien HIV yang telah mendapatkan ARV.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dan dilaksanakan di salah satu Rumah Sakit Umum Daerah di Wilayah DKI Jakarta pada bulan Maret sampai Mei 2023. Rekam medis pasien yang berobat ke RSUD tersebut dari Januari 2022 sampai Mei 2023 digunakan sebagai data sekunder penelitian ini. Sampel yang diikutsertakan pada penelitian ini ialah rekam medis dari pasien yang didiagnosis menderita HIV stadium I–IV, mendapatkan terapi ARV, dan memiliki data laboratorium kadar CD4. Rekam medis dengan data yang tidak terbaca jelas tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Rekam medis yang dikumpulkan sebagai sampel penelitian ini berasal dari 73 pasien dan dipilih dengan menggunakan tehnik *consecutive non-random sampling*. Data rekam medis pasien berupa usia, jenis kelamin, IMT, kadar CD4, stadium klinis, dan jenis infeksi oportunistik dikumpulkan untuk dinilai distribusi frekuensinya. Kadar CD4 digunakan untuk menentukan status imunologis pasien, yaitu status imunologis normal/tidak ada imunodefisiensi (CD4 ≥500 sel/mm³), imunodefisiensi ringan (CD4 = 200–349 sel/mm³), imunodefisiensi sedang (CD4 = 350–499 sel/mm³), dan imunodefisiensi berat (CD4 <200 sel/mm³).¹² Uji *chi-square* dilakukan untuk menentukan hubungan antara kadar CD4 dengan stadium klinis HIV dengan batas kemaknaan 0,05.

HASIL PENELITIAN

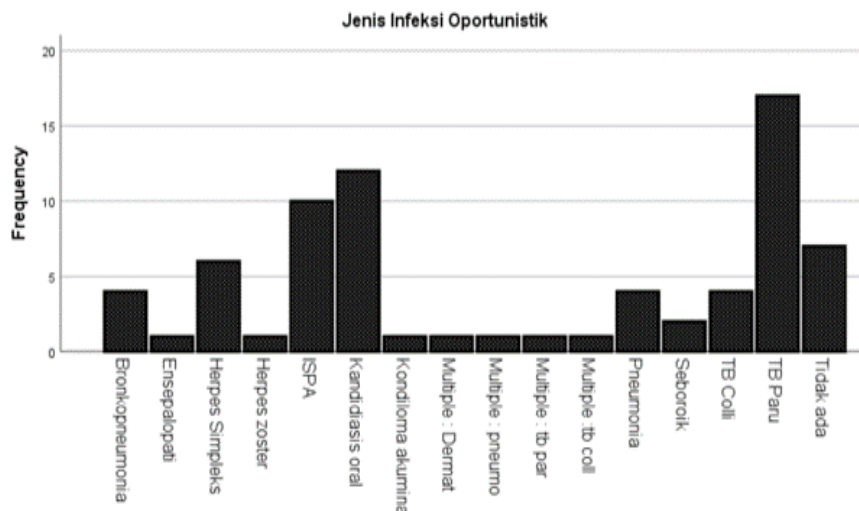
Subjek penelitian ini ialah 73 pasien HIV stadium klinis I-IV yang diikutsertakan dalam penelitian dengan rerata usia 33,0±14,26 tahun. Tabel 1 memperlihatkan distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian ini.

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik subjek

Variabel	Frekuensi (N=73)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	46	63,0
Perempuan	27	37,0
IMT		
Berat badan kurang (<i>underweight</i>)	36	49,3
Berat badan normal (ideal)	16	21,9
Berat badan lebih (<i>overweight</i>)	4	5,5
Obesitas (<i>Obese</i>)	17	23,3
Status imunologis		
Normal	14	19,2
Imunodefisiensi ringan	1	1,3
Imunodefisiensi sedang	24	32,9
Imunodefisiensi berat	34	46,6
Stadium klinis		
Stadium I	1	1,4
Stadium II	14	19,2
Stadium III	33	45,2
Stadium IV	25	34,2

IMT *underweight*: <18,5 Kg/m². IMT ideal: 18,5 – 22,9 Kg/m². IMT *overweight*: 23 – 24,9 Kg/m². IMT *obese*: >25 Kg/m². Status imunologis normal: CD4 500 sel/mm³. Status imunologis imunodefisiensi ringan: CD4=200–349 sel/mm³. Status imunologis imunodefisiensi sedang: CD4=350–499 sel/mm³. Status imunologis imunodefisiensi berat: CD4< 200 sel/mm³.

Gambar 1 memperlihatkan distribusi infeksi oportunistik pada penelitian ini. Penyakit tuberculosis (TB) paru merupakan infeksi oportunistik terbanyak (23,3%), diikuti oleh kandidiasis oral (16,4%) dan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) (13,7%). Juga dapat diamati bahwa terdapat pasien HIV dengan lebih dari satu jenis infeksi oportunistik/*multiple* (5,5%).



Gambar 1. Distribusi jenis infeksi oportunistik

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pada IMT kategori *underweight* dan *obese* lebih banyak didapatkan pada stadium klinis III sedangkan IMT kategori ideal terutama didapatkan pada stadium klinis IV.

Tabel 2. Distribusi IMT terhadap stadium klinis HIV

IMT	Stadium Klinis			
	I	II	III	IV
<i>Underweight</i>	1 (2,8%)	10 (27,8%)	17 (47,2%)	8 (22,2%)
Ideal	0 (0%)	1 (5%)	5 (31,2%)	10 (62,5%)
<i>Overweight</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
<i>Obese</i>	0 (0%)	3 (17,7%)	9 (52,9%)	5 (29,4%)

IMT *underweight*: <8,5 kg/m²; IMT ideal: 18,5 – 22,9 kg/m²; IMT *overweight*: 23 – 24,9 kg/m²; IMT *obese*: >25 kg/m².

Tabel 3 memperlihatkan hubungan antara status imunologis dan stadium klinis pada 73 pasien. Seluruh pasien HIV dengan imunodefisiensi berat (CD4 <200 sel/mm³) berada pada stadium Klinis III dan IV (100%) dan hampir seluruh pasien dengan status imunologis normal (CD4 ≥500 sel/mm³) pada stadium klinis I dan II (92,9%).

Tabel 3. Hubungan status imunologis dan stadium klinis HIV

Status imunologis	Stadium klinis		p
	I & II	III & IV	
Normal	13 (92,9%)	1 (6,7%)	<0,001*
Imunodefisiensi ringan - sedang	2 (8,0%)	23 (92,0%)	
Imunodefisiensi berat	0 (0%)	34 (100%)	

*Uji *chi-square*.

Status imunologis normal: CD4 ≥500 sel/mm³; Status imunologis imunodefisiensi ringan-sedang: CD4=200–499 sel/mm³; Status imunologis imunodefisiensi berat: CD4 < 200 sel/mm³

BAHASAN

Prevalensi HIV di Indonesia ialah 0,3–0,4 %, dengan usia penderita terbanyak pada kelompok 25–49 tahun.^{13,14} Hal ini sesuai dengan temuan pada penelitian ini, yang menunjukkan bahwa rerata usia subjek berada dalam kelompok usia tersebut. Penduduk Indonesia yang hidup dengan HIV lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.¹⁵ Data tahun 2017 menunjukkan perbandingan laki-laki dan perempuan yang menderita HIV hampir mencapai 2:1.¹⁶ Pada penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar data rekam medis berasal dari pasien berjenis kelamin laki-laki. Kejadian HIV yang lebih tinggi pada laki-laki kemungkinan terjadi karena laki-laki lebih sering mempraktekan perilaku seksual berisiko seperti berganti pasangan atau hubungan seksual sejenis.^{17,18}

Perubahan berat badan dapat terjadi pada penderita HIV. Penurunan berat badan yang lebih besar ditemukan pada stadium HIV yang lebih lanjut dan kadar CD4 <200 sel/mm³.^{19,20} Pada penelitian ini ditemukan pasien HIV yang termasuk kategori *underweight* hampir setengah jumlah subjek penelitian. Hal tersebut sejalan dengan temuan pada penelitian ini yang menunjukkan bahwa 46,6% pasien berada dalam stadium klinis lanjut dan memiliki kadar CD4 <200 sel/mm³ (imunodefisiensi berat). Subjek penelitian ini ialah pasien HIV yang telah mendapatkan terapi ARV. Studi *multicenter* melaporkan bahwa penggunaan ARV berhubungan dengan peningkatan berat badan pada pasien HIV.²¹ Kondisi tersebut berbeda dengan temuan pada penelitian ini, yaitu subjek yang masuk dalam kategori *overweight* dan *obese* lebih sedikit jumlahnya dibanding subjek dengan kategori *underweight*. Penelitian oleh Siddiqui et al²² mendapatkan bahwa *wasting* masih cukup banyak ditemukan pada pasien HIV yang telah

mendapatkan ARV (17,9%). Zhu et al²³ melaporkan bahwa terdapat peningkatan kadar CD4 selama pemberian terapi ARV pada pasien dengan berat badan awal yang termasuk dalam kategori berat badan lebih dan obesitas sedangkan pada pasien dengan berat badan kurang sebelum mulai terapi ARV ditemukan kadar CD4 yang rendah. Berat badan lebih (*overweight*) dan *obese* berhubungan dengan perbaikan status imunologis pasien HIV dibandingkan dengan berat badan ideal.²⁴ Perbedaan hasil tersebut mungkin disebabkan oleh jenis ARV, lama terapi ARV, dan kepatuhan konsumsi ARV yang tidak sama antara penelitian terdahulu dan penelitian ini. Penelitian oleh Jiang et al²⁵ menunjukkan bahwa penderita HIV yang mempertahankan IMT 24-28 kg/m² selama terapi ARV berisiko lebih rendah mengalami kematian. Sebaliknya, penderita HIV yang sebelum memulai terapi ARV memiliki IMT kurang (*underweight*) memiliki risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan individu berat badan ideal.²⁶ Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien HIV stadium III dan IV lebih banyak yang memiliki berat badan ideal dan *obese*. Pada pasien TB-HIV dengan stadium klinis II dan IV terdapat peningkatan risiko kematian 1,344 kali dan 2.596 kali lebih tinggi dibandingkan dengan stadium klinis I.²⁷ Stadium klinis HIV berhubungan dengan risiko kematian pada pasien HIV.

Stadium klinis HIV menggambarkan tingkat keparahan infeksi HIV. Gejala dan tanda yang dinilai meliputi derajat penurunan berat badan, demam, diare, jenis infeksi oportunistik.¹⁰ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien HIV berada stadium klinis III dan IV. Hal ini kemungkinan akibat masyarakat umum baru mencari terapi ketika gejala yang dialami sudah cukup parah.²⁸ Pada pasien HIV dengan stadium klinis lanjut lebih sering ditemukan kadar CD4 lebih rendah.²⁹ Kondisi tersebut sesuai dengan temuan pada penelitian ini, yaitu seluruh pasien HIV yang memiliki kadar CD4 <200 sel/mm³ (imunodefisiensi berat) berada pada stadium III dan IV.

Rendahnya kadar CD4 dapat memengaruhi kemungkinan jumlah infeksi oportunistik.³⁰ Pada penelitian ini, sebanyak 75% pasien HIV dengan infeksi oportunistik multipel memiliki kadar CD4 <200 sel/μl (imunodefisiensi berat). Infeksi oportunistik yang sering ditemukan pada penelitian ini ialah TB paru. Menurut Framasari et al,³¹ penyakit oportunistik terbanyak pada pasien HIV ialah TB paru (62,1%). Temuan ini selanjutnya didukung oleh penelitian Dafitri dan Mizarti³² yang menyatakan bahwa orang yang terinfeksi HIV akan mengalami infeksi oportunistik seiring dengan perkembangan penyakitnya. Salah satu penyakit ini ialah TB yang sering ditemukan pada pasien HIV bahkan sebelum AIDS bermanifestasi. Indonesia merupakan negara dengan prevalensi TB tertinggi ketiga di dunia.³³ Penderita HIV memiliki risiko 18 kali lebih mungkin untuk menderita TB.³⁴ Sebagian besar infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* seringkali terjadi dalam bentuk laten, yang disebut sebagai infeksi laten tuberkulosis (ILT) dan hanya 5-10% yang berkembang menjadi TB aktif. ILTB dapat menjadi TB aktif bila individu dalam kondisi imunodefisiensi.³⁵ Pada awalnya, hal ini yang diduga sebagai penyebab tingginya kejadian TB pada pasien HIV, namun penelitian lebih lanjut menunjukkan kecenderungan infeksi TB baru yang terjadi pada pasien HIV.³⁶ Kondisi inilah yang mungkin berperan pada tingginya angka kejadian TB pada pasien HIV.

Penelitian ini mendapatkan adanya hubungan antara kadar CD4 dengan stadium klinis HIV ($p < 0,001$). Kadar CD4 <200 sel/mm³ (imunodefisiensi berat) paling banyak ditemukan pada pasien HIV stadium klinis III dan IV sedangkan kadar CD4 ≥ 500 sel/mm³ (normal) terutama dimiliki oleh pasien HIV stadium klinis I dan II. Temuan ini menunjukkan bahwa pasien HIV dengan stadium klinis lanjut memiliki status imunologis yang kurang dibandingkan pada stadium klinis awal. Progresivitas penyakit HIV dapat dinilai dengan mengukur kadar CD4.³ Temuan pada penelitian ini berbeda dengan yang dikemukakan oleh Aregay et al.⁶ Pada penelitian tersebut didapatkan hampir seluruh pasien HIV dengan kadar CD4 <200 sel/mm³ berada pada stadium klinis I dan II (94,17%) dibandingkan dengan stadium III dan IV (5,83%), sedangkan pada kelompok dengan kadar CD4 ≥ 500 sel/mm³, persentase terbesar merupakan pasien HIV stadium I dan II (97,27%). Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan pada penelitian Aregay et al⁶ sebanyak 95,28% subjek penelitian ialah pasien HIV stadium klinis I dan II. Selain itu, jenis

infeksi oportunistik yang diderita pasien merupakan salah satu komponen yang dinilai untuk penentuan stadium klinis HIV. Kejadian dan jenis infeksi oportunistik yang terjadi dipengaruhi oleh kadar CD4.^{37,38} Ladyani et al¹⁷ menyampaikan bahwa jumlah rerata CD4 berhubungan dengan jenis infeksi oportunistik. Pada penelitian lain oleh Shaleh et al³⁹ disebutkan bahwa sebanyak 85 pasien dengan kadar CD4 <200 sel/mm³ dari total 102 pasien HIV mengalami infeksi oportunistik TB dan non-TB, sedangkan 22 pasien dengan kadar CD4 ≥200 sel/mm³ dari total 33 pasien HIV tidak mengalami infeksi oportunistik. Hal ini menunjukkan bahwa kadar CD4 berhubungan dengan kejadian dan jenis infeksi oportunistik dan dengan demikian akan memengaruhi stadium klinis pasien HIV.

Perbaikan status imunologis dengan memberikan terapi ARV dapat meningkatkan kondisi klinis pasien. Durasi pemberian dan kepatuhan pasien terhadap terapi ARV memengaruhi keberhasilan terapi.^{40,41} Peningkatan kadar CD4 ke arah nilai normal merupakan salah satu perubahan yang dapat diamati.⁴² Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa status imunologis berperan terhadap derajat beratnya penyakit HIV secara klinis pada pasien yang telah mendapatkan ARV.

Pada penelitian ini belum diperhitungkan durasi pemberian dan kepatuhan konsumsi terapi ARV disebabkan oleh data tersebut tidak tercatat pada seluruh rekam medis subjek. Sebagian subjek penelitian ialah pasien HIV yang sebelumnya sudah berobat di Rumah Sakit lain dan mungkin telah memperoleh terapi ARV di tempat berobat sebelumnya. Status imunologis yang diukur berdasarkan kadar CD4 dapat menjadi salah satu faktor yang digunakan untuk menilai derajat beratnya penyakit HIV secara klinis pada pasien yang menerima terapi ARV.

SIMPULAN

Status imunologis berhubungan dengan stadium klinis pada pasien HIV. Seluruh pasien HIV dengan imunodefisiensi berat (CD4 <200 sel/mm³) memiliki stadium klinis yang lebih tinggi (stadium klinis III dan IV) sedangkan hampir seluruh pasien tanpa imunodefisiensi/normal (CD4 ≥500 sel/mm³) memiliki stadium klinis yang lebih rendah (stadium klinis I dan II).

Disarankan pada penelitian lanjut untuk mengikutsertakan data mengenai durasi pemberian dan kepatuhan terapi ARV sehingga dapat diperhitungkan pengaruhnya terhadap perubahan kadar CD4 pasien HIV.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Ucapan Terima Kasih

Diucapkan terima kasih kepada institusi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dan seluruh tenaga yang terlibat dalam persiapan dan pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization WHO. The global health observatory: explore a world of health data. 2023 [cited 2023 Oct 13]. HIV. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
2. Aurelina R. Faktor-faktor yang berhubungan terhadap kadar cluster of differentiation 4 (CD4) pada pasien HIV/AIDS. *Jurnal Medika Hutama*. 2020;2(1Oktober):308–13. Available from: <https://jurnalmedika.hutama.com/index.php/JMH/article/view/96>
3. Vijayan KKV, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. *Front Immunol*. 2017;8:580. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00580
4. Balasubramaniam M, Pandhare J, Dash C. Immune control of HIV. *J Life Sci (Westlake Village)*. 2019;1(1):4–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468033/>
5. Weinberg JL, Kovarik CL. The WHO clinical staging system for HIV/AIDS. *AMA Journal of Ethics*. 2011;12(3):202–6. Doi: 10.1001/virtualmentor.2010.12.3.cpr11-1003
6. Aregay AD, Kidane KM, Aregay AB, Fenta KA, Woldegebriel AG, Godefay H, et al. Prediction of CD4 T-lymphocyte count using WHO clinical staging among ART-naïve HIV-infected adolescents and adults in

- Northern Ethiopia: a retrospective study. *AIDS Res Treat.* 2020;2020:2163486. Doi: 10.1155/2020/2163486
7. Edathodu J, Ali B, Alrajhi AA. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. *Int J Infect Dis.* 2009;13(2):243–6. Doi: 10.1016/j.ijid.2007.12.017
 8. Ebonyi AO, Agbaji OO, Aneje-Okopi JA, Oguche S, Agaba PA, Sagay SA, et al. Factors associated with a low CD4 count among HIV-1 infected patients at enrolment into HAART in Jos, Nigeria. *BJMMR.* 2014;4(13):2536–45. Doi: 10.9734/BJMMR/2014/8469
 9. Desliana D, Purbaningsih W, Islami U. Cluster of differentiation 4 (CD4) dapat mencegah peningkatan stadium klinis pasien HIV/AIDS: kajian pustaka. *Bandung Conference Series: Medical Science.* 2022;2(1):487–94. Available from: <https://doi.org/10.29313/bcsms.v2i1.1020>
 10. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2024 Feb 28]. 429 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/208825>
 11. Kemnic TR, Gulick PG. HIV antiretroviral therapy. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>
 12. Adiningsih S, Widiyanti M, Natalia EI, Wahyuni T. CD4+ dan faktor yang memengaruhi kepatuhan terapi antiretroviral pada orang dengan HIV/AIDS di Jayapura. *Buletin Penelitian Kesehatan.* 2018;46(2):87–96. Doi: 10.22435/bpk.v46i2.306
 13. HIV – Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49 (%) [Internet]. [cited 2023 Oct 13]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hiv-among-adults-aged-15-to-49\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hiv-among-adults-aged-15-to-49(-))
 14. Rohmatullailah D, Fikriyah D. Faktor risiko kejadian HIV pada kelompok usia produktif di Indonesia. *Bikfokes.* 2021;2(1):45. Doi: 10.51181/bikfokes.v2i1.4652
 15. Riono P, Challacombe SJ. HIV in Indonesia and in neighbouring countries and its social impact. *Oral Diseases.* 2020;26(S1):28–33. Doi: 10.1111/odi.13560
 16. Frank TD, Carter A, Jahagirdar D, Biehl MH, Douwes-Schultz D, Larson SL, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *The Lancet HIV.* 2019;6(12):e831–59. Doi: 10.1016/S2352-3018(19)30196-1
 17. Ladyani F, Kiristianingsih A. Hubungan antara jumlah CD4 pada pasien yang terinfeksi HIV/AIDS dengan infeksi oportunistik di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016. *JK Unila.* 2019;3(1):34–41. Doi: <https://doi.org/10.23960/jkunila3134-41>
 18. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2023 Oct 13]. HIV and Men. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/men/index.html>
 19. Cordeiro SA, Lopes TCP, Boechat AL, Goncalves RL. Weight loss and mortality in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Principles and Practice of Clinical Research (PPCR).* 2024;24(1):34. Doi: 10.1186/s12879-023-08889-3
 20. Williams B, Waters D, Parker K. Evaluation and treatment of weight loss in adults with HIV Disease. *Am Fam Physician.* 1999;60(3):843–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498111/>
 21. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(1):50–8. Doi: 10.1089/aid.2015.0147
 22. Siddiqui J, Samuel SK, Hayward B, Wirka KA, Deering KL, Harshaw Q, et al. HIV-associated wasting prevalence in the era of modern antiretroviral therapy. *AIDS.* 2022;36(1):127–35. Doi: 10.1097/QAD.0000000000003096
 23. Zhu J, Huang H, Wang M, Zhang Y, Mo J, Tian W, et al. High baseline body mass index predicts recovery of CD4+ T lymphocytes for HIV/AIDS patients receiving long-term antiviral therapy. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279731. Doi: 10.1371/journal.pone.0279731
 24. Blashill AJ, Mayer KH, Crane HM, Grasso C, Safren SA. Body mass index, immune status, and virological control in HIV-infected men who have sex with men. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013;12(5):319–24. Doi: 10.1177/2325957413488182
 25. Jiang J, Qin X, Liu H, Meng S, Abdullah AS, Huang J, et al. An optimal BMI range associated with a lower risk of mortality among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy in Guangxi, China. *Sci Rep.* 2019;9(1):7816. Doi: 10.1038/s41598-019-44279-z
 26. Naidoo K, Yende-Zuma N, Augustine S. A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection. *Infectious Diseases of Poverty.* 2018;7(1):35. Doi: 10.1186/s40249-018-0418-3

27. Lelisho ME, Wotale TW, Tareke SA, Alemu BD, Hassen SS, Yemane DM, et al. Survival rate and predictors of mortality among TB/HIV co-infected adult patients: retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1): 18360. Doi: 10.1038/s41598-022-23316-4
28. Gumarianto RS, Lardo S, Chairani A. Hubungan antara hitung jumlah cd4 dengan kejadian wasting syndrome pada pasien HIV/AIDS di RSPAD Gatot Soebroto periode Januari-Desember 2020. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan.* 2022;9(2):133–42. Doi: <https://doi.org/10.32539/JKK.V9I2.16975>
29. Farhadian M, Mohammadi Y, Mirzaei M, Shirmohammadi-Khorram N. Factors related to baseline CD4 cell counts in HIV/AIDS patients: comparison of poisson, generalized poisson and negative binomial regression models. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):114. Doi: 10.1186/s13104-021-05523-w
30. Paramadika CA, Purnamasidhi C, Sukmawati DD, Gayatri AAAY, Utama S, Somia KA, et al. Relationship between CD4 levels, viral load, and the number of opportunistic infections among patients with HIV infection at Sanglah General hospital Denpasar. *Jummec.* 2023;26(1):115–21. Doi: <https://doi.org/10.22452/jummec.vol26no1.17>
31. Framasari DA, Flora R, Sitorus RJ. Infeksi oportunistik pada ODHA (orang dengan HIV/AIDS) terhadap kepatuhan minum ARV (antiretroviral) di kota Palembang. *Jambi Medical Journal.* 2020;8(1):67–74. Doi: <https://doi.org/10.22437/jmj.v8i1.9374>
32. Dafitri IA, Medison I, Mizarti D. Laporan Kasus TB paru koinfeksi HIV/AIDS. *YARSI Medical Journal.* 2020;28(2):21–31. Doi: <https://doi.org/10.33476/jky.v28i2.1420>
33. World Health Organization WHO. Global Tuberculosis Report [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited 2023 Nov 8]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363752/9789240061729-eng.pdf?sequence=1>
34. World Health Organization WHO. Fakta-fakta Utama Tuberkulosis. 2022 [cited 2023 Nov 8]. Tuberkulosis. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/campaign/tb-day-2022/fact-sheets>
35. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi Laten Tuberkulosis tahun 2020 [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 8]. Available from: https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/petunjuk-teknis-penanganan-infeksi-laten-tuberkulosis-tahun-2020/
36. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871. Doi: 10.1101/cshperspect.a017871
37. Vaillant AAJ, Naik R. HIV-1-associated opportunistic infections. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787/>
38. Jayani I, Susmiati, EWinarti, Sulistyawati W. The correlation between CD4 count cell and opportunistic infection among HIV/AIDS patients. *J Phys: Conf Ser.* 2020;1569(3):032066. Doi: 10.1088/1742-6596/1569/3/032066
39. Shaleh AS, Fahrial, Siregar ML, Jamil KF. CD4 descriptions at various clinical HIV/AIDS stages with tuberculosis and non-tuberculosis opportunistic infections at dr. Zainoel Abidin hospital in Banda Aceh, Indonesia. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci.* 2018;125:012032. Doi: 10.1088/1755-1315/125/1/012032
40. Olawuan A, Subronto YW, Rintiswati N. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy in Kupang, East Nusa Tenggara. *Proceeding 1st International Conference Health Polytechnic of Kupang.* 2018;472–82.
41. Hasabi IS, Shivashankarappa AB, Kachapur C, Kaulgud RS. A study of compliance to antiretroviral therapy among HIV infected patients at a tertiary care hospital in North Karnataka. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):OC27–31. Doi: 10.7860/JCDR/2016/17948.7792
42. Nainggolan O, Sasmithae L, Widayati R. The effect of antiretroviral therapy (ART) duration on CD4 counts in human immunodeficiency virus (HIV) patients in dr. Doris Sylvanus Regional Hospital. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2023;32(4):228–32. Doi: <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2023.032.04.5>