

DISERTASI

**KORELASI RESPON PENGOBATAN ANTIRETROVIRAL (ARV)
DENGAN TERJADINYA RESISTENSI ARV LINI-1 PADA ORANG
DENGAN HIV AIDS DI PROVINSI SULAWESI SELATAN**

**CORRELATION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (ARV)
RESPONSE TO FIRST-LINE ARV RESISTANCE IN PEOPLE
LIVING WITH HIV AIDS IN SOUTH SULAWESI**



**NURJANNAH
C0132010009**

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**KORELASI RESPON PENGOBATAN ANTIRETROVIRAL (ARV)
DENGAN TERJADINYA RESISTENSI ARV LINI-1 PADA ORANG
DENGAN HIV AIDS DI PROVINSI SULAWESI SELATAN**

**CORRELATION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (ARV)
RESPONSE TO FIRST-LINE ARV RESISTANCE IN PEOPLE
LIVING WITH HIV AIDS IN SOUTH SULAWESI**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

**NURJANNAH
C0132010009**

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HAHANUDDIN
MAKASSAR
2024**



DISERTASI

**KORELASI RESPON PENGOBATAN ANTIRETROVIRAL (ARV) DENGAN
TERJADINYA RESISTENSI ARV LINI-1 PADA ORANG DENGAN HIV AIDS
DI PROVINSI SULAWESI SELATAN**

**CORRELATION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (ARV) RESPONSE TO
FIRST-LINE ARV RESISTANCE IN PEOPLE LIVING WITH HIV AIDS
IN SOUTH SULAWESI**

Disusun dan diajukan

Oleh

Nurjannah
C0132010009

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 4 April 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui

Promotor



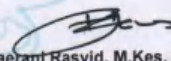
Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K)
Nip. 19670910 199603 1 001

Co. Promotor



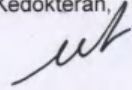
Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, KPTI-FINASIM
Nip. 19750517 200812 2 002

Co. Promotor



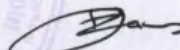
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,



Dr. dr. Irfan Idris, M.Ke3
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001



LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI

KORELASI RESPON PENGOBATAN ANTIRETROVIRAL (ARV) DENGAN TERJADINYA RESISTENSI ARV LINI-1 PADA ORANG DENGAN HIV AIDS DI PROVINSI SULAWESI SELATAN

Disusun dan diajukan oleh

**NURJANNAH
C0132010009**

*Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin*

Menyetujui
Promotor,

Prof. dr. Muh.Nasrun Massi, Ph.D, Sp.MK
Nip. 19670910 199603 1 001

Co-Promotor

Co-Promotor

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc.Sp.PD-KGH., Sp.GK
Nip. 19680530199603 2001
003

Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD., KPTI
Nip. 19760311 200501 2

Ketua Program Studi Doktor
Ilmu Kedokteran,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurjannah
Nomor Pokok : C013201009
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3 Doktor

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Korelasi respon pengobatan Antiretroviral terhadap terjadinya resistensi ARV Lini-1 pada orang dengan HIV AIDS**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa

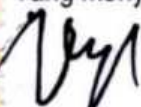
Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.



Makassar, 18 Januari 2024

Yang menyatakan,


Nurjannah



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul: **“Korelasi respon pengobatan Antiretroviral (ARV) dengan terjadinya resistensi ARV lini-1 pada orang dengan HIV AIDS di Provinsi Sulawesi Selatan** ||.

Penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa banyak pihak yang telah membantu selama proses penyusunan disertasi ini. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-sebesarnya kepada Suami tercinta **Nursyah Rizal, SP. MAP** dan anak tercinta **Tiara Puteri Zlazana, Muhammad Attarsyah Rizal** dan **Mikayla Puteri Zalzana** yang selalu memberikan dorongan, motivasi, terutama doa serta materi kepada penulis dalam penyusunan disertasi ini. Tidak lupa penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin
2. Ibu **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc., Sp.PD-KGH., Sp.GK., FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus selaku Co-Promotor yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan Disertasi ini.
3. Bapak **Prof. dr. Agussalim Bukhari, PhD, Sp.GK(K)** sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan Disertasi ini.
4. Bapak **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** selaku Ketua Program Studi Doktor Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. Bapak **Prof. dr. Muh.Nasrun Massi, Ph,D, Sp.MK** selaku Promotor yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan disertasi ini.
6. Ibu **Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD., KPTI** selaku Sekretaris Program Studi Doktor Kedokteran Universitas Hasanuddin



sekaligus Co-Promotor yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan Disertasi ini.

7. Ibu **Dr. dr. Fransisca Srioetami Tanoerahardjo, Sp.PK, MSc** selaku selaku Penguji Eksternal yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan Disertasi ini.
8. Bapak **Dr. dr. Budiman Bella, Sp,MK (K)** selaku Penguji Eksternal yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan menyelesaikan Disertasi ini.
9. Ibu **Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K),MARS** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini.
10. Bapak **Prof. Dr. dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K),FINS DV,FAA** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini.
11. Bapak **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** selaku Penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan Disertasi ini
12. **Dosen dan staf Program Studi S3 Kedokteran** yang telah dengan sabar memberikan pengarahan yang tiada henti-hentinya dan dorongan baik spiritual maupun materil sehingga penulis dapat menyelesaikan Disertasi ini.
13. Penulis mengucapkan terima kasih kepada **Kementerian Kesehatan** yang telah memberikan kesempatan melanjutkan Pendidikan di Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin
14. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala dan Tim **Laboratorium Pusat Riset Virologi dan Kanker Patobiologi/PRVKP-FKUI** yang telah membantu sebagai tempat pemeriksaan Uji genotyping dalam penelitian Pendidikan di Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin
- Penulis mengucapkan terima kasih kepada **Kepala Dinas Kesehatan Provinsi, Kepala Dinas Kabupaten /Kota dan Pengelola Program**



HIV AIDS serta Ketua dan Tim Pelayanan HIV baik yang di Rumah Sakit Umum Pusat/Daerah di Provinsi Sulawesi Selatan yang telah memberikan dukungan dan bekerjasama serta partisipasi aktif dalam penelitian Pendidikan di Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin

16. .Penulis mengucapkan terima kasih kepada **Kepala dan Tim Balai Laboratorium Kesehatan Masyarakat/BBLKM Makassar I** yang telah membantu dan menyediakan tempat pemeriksaan Viral Load HIV dalam penelitian Pendidikan di Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin
17. Penulis juga tak lupa mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada **Hj Rasmah, SKM., M.Kes, Ns. Dewi Yuliani Hanaruddin, S.Kep., M.Kes, dr, Yoeke,Sp.MK, Rofika, SKM, Rahmanursyam SE, dr.Sri Pandam Pulungsih, MSc dan DR.dr. Sri Jayanti, PhD** yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini
18. Teman **angkatan 2020 batch 1 S3 Ilmu Kedokteran FK Unhas** yang telah memberikan semangat, serta memberikan support dalam penyusunan disertasi ini.

Dengan kerendahan hati penulis menyadari bahwa dalam proses penelitian ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu masukan dan berupa saran serta kritik yang membangun dari para penguji maupun pembaca akan sangat membantu. Semoga disertasi ini bisa bermanfaat bagi kita semua dan pihak-pihak terkait terutama penulis.

Makassar, April 2024.

Penulis

Nurjannah



ABSTRAK

NURJANNAH. *Korelasi Respon Pengobatan Antiretroviral terhadap Terjadinya Resistensi ARV Lini-1 pada Orang dengan HIV Aids di Provinsi Sulawesi Selatan* (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi, Risna Halim Mubin, dan Haerani Rasyid).

Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi respon klinis pengobatan ARV dengan tingkat resistensi ARV Lini-1 pada orang dengan HIV (ODHIV) dalam pengobatan ≤ 12 dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan rancangan desain potong lintang. Sampel penelitian diambil dengan teknik penyampelan purposif, yakni sebanyak 36 ODHIV yang telah menjalani pengobatan ARV selama ≤ 12 (19 ODHIV) dan > 12 bulan (17 ODHIV) di Layanan HIV Provinsi Sulawesi Selatan. Hasil penelitian menunjukkan dari 36 ODHIV, hanya 22 orang yang sampel plasmanya berhasil diperiksa genotipenya sehingga ditemukan 15 ODHIV (68,2%) mengalami mutasi virus terkait resistensi terhadap beberapa antiretroviral golongan NRTI dan NNRTI. Respon pengobatan dari gambaran klinis, terkhusus IMT awal pada ODHIV ≤ 12 bulan berkorelasi dengan tingginya resistensi NNRTI, sedangkan pada ODHIV > 12 bulan, infeksi oportunistik yang berkorelasi dengan tingginya resistensi pada nevirapine ($p < 0,05$). Respon virologi pada ODHIV on ARV ≤ 12 bulan, viraload $> 222,459$ kopi/ml menunjukkan korelasi yang kuat terhadap terjadinya resistensi tenovofir (TDF), sedangkan ODHIV on ARV > 12 bulan, viraload berkorelasi kuat terhadap resistensi nevirapine. Semakin banyak jumlah mutasi pada kelompok NRTI dan NNRTI menyebabkan semakin tinggi tingkat resistensi pada berbagai jenis obat kecuali nevirapine (NVP) dan zidovudine (ZDV) yang tidak bermakna signifikan ($p > 0,05$).

Kata kunci: respon pengobatan, resistensi ARV, ARV Lini-1; ODHIV



ABSTRACT

NURJANNAH. *Correlation of Antiretroviral Therapy Response to First-Line ARV Resistance in People Living with HIV AIDS in South Sulawesi* (supervised Muh. Nasrum Massi, Risna Halim Mubin and Haerani Rasyid)

The research aims to investigate the correlation between the clinical response to ARV treatment and the 1st Line ARV resistance level in PLHIV on treatment ≤ 12 and >12 months in South Sulawesi Province. The research used the analytical observational design with a cross-sectional design. The research samples were taken using the purposive sampling technique, as many as 36 PLHIV who had undergone ARV treatment for ≤ 12 (19 PLHIV) and >12 months (17 PLHIV) in South Sulawesi Province HIV Service. The research result indicates that of the 36 PLHIV, genotyping has been successfully conducted in only 22 people and it is found that 15 PLHIV (68.2%) have the mutations related to some antiretroviral (NRTI) resistance and NNRTI resistance. The response to the treatment in the clinical aspects specifically the initial body mass index (BMI) in PLHIV <12 months correlates with the high NNRTI resistance; in PL HIV >12 months opportunistic infections, correlates with the high resistance to nevirapine ($p < 0.05$). The virological response in PLHIV on ARV < 12 months, viral load > 222.459 copies/ml shows the strong correlation with the tenofovir resistance (TDF). In comparison, in PLHIV on ARV >12 months, viral load has the strong correlation with the nevirapine resistance. The greater number of NRTI and NNRTI mutations causes the higher level of the resistance to the various types of drugs except for the nevirapine (NVP) and zidovudine (ZDV) which are not significant ($p > 0.05$).

Key words: treatment response, ARV resistance: 1st line ARV, PLHIV



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL LUAR.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Kegunaan Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Tinjauan tentang resistensi obat antiretroviral.....	7
1. Pengertian resistensi ARV.....	7
2. Tes resistensi ARV.....	7
3. Pengobatan dan cara kerja ARV.....	17
4. Virus HIV dan Resistensi HIV-1 terhadap Obat Antiretroviral.....	21
5. Informasi terkini tentang Mutasi Resistensi Obat pada HIV-1	27
B. Tinjauan tentang respon pengobatan	37
1. Respon klinis.....	37
2. Respon imunologis.....	40
3. Respon virologis.....	43
4. Respon imunovirologis	45
C. Tinjauan tentang kepatuhan pengobatan.....	47
1. Pengertian kepatuhan ARV.....	47
2. Faktor yang mempengaruhi kepatuhan ARV.....	49
3. Mengukur kepatuhan pada pasien HIV.....	52
4. Kerangka Teori.....	56
5. Kerangka Konsep.....	57
6. Hipotesis.....	58



G. Definisi Operasional.....	58
BAB III METODE PENELITIAN	61
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	61
B. Lokasi dan Waktu penelitian	62
C. Populasi dan sampel penelitian	62
D. Prosedur dan Instrumen pengumpulan data	63
E. Alur Penelitian.....	81
F. Analisis Data.....	82
G. Etika Penelitian.....	82
H. Kontrol Kualitas.....	83
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	85
A. Hasil penelitian	85
B. Pembahasan	119
C. Novelty.....	135
D. Keterbatasan penelitian	136
E. Implikasi penelitian	137
BAB V PENUTUP	139
A. Kesimpulan.....	139
B. Saran.....	140
DAFTAR PUSTAKA	142
LAMPIRAN.....	158



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Alat dan bahan pengolahan sampel darah pasien HIV	11
Tabel 2.2	Kriteria Gagal Terapi	19
Tabel 2.3	Daftar Asam amino dan singkatannya	29
Tabel 2.4	Daftar infeksi oportunistik	36
Tabel 3.1	Alat yang digunakan dalam uji genotyping	64
Tabel 3.2	Bahan yang digunakan dalam uji genotyping	65
Tabel 4.1	Karakteristik tempat pelayanan ODHIV dengan lama pengobatan ARV ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Sulawesi Selatan.	83
Tabel 4.2	Karakteristik demografi ODHIV dengan lama pengobatan ARV ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Sulawesi Selatan	85
Tabel 4.3	Karakteristik data klinis dari ODHIV dengan lama pengobatan ARV ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Sulawesi Selatan	86
Tabel 4.4	Karakteristik demografi ODHIV yang sampel plasmanya hasil genotyping dari ODHIV dengan lama pengobatan ARV ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Sulawesi Selatan	87
Tabel 4.5	Distribusi ODHIV terkait resistensi dan kejadian mutasi virus	91
Tabel 4.6	Mutasi resistensi obat Reverse Transcriptase Inhibitor pada ODHIV HIV-1 berdasarkan subtype/HIV clade.	93
Tabel 4.7	Distribusi mutasi resistensi obat pada ODHIV dengan lama pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan.	94
Tabel 4.8	Distribusi mutasi resistensi obat NNRTI pada ODHIV dengan lama pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan.	95
Tabel 4.9	Pola resistensi dari 13 rangkaian mutasi NRTI pada ODHIV dengan lama pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan.	96
Tabel 4.10	Pola resistensi dari 18 rangkaian mutasi NNRTI pada ODHIV dengan lama pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan.	98
11	Karakteristik kepatuhan, viraload, IO dan mutasi penyebab resistensi ARV pada ODHIV ≤ 12 bulan	101
	Karakteristik kepatuhan, viraload, IO dan mutasi	



Tabel 4.12	penyebab resistensi ARV pada ODHIV >12 bulan	
	Analisis korelasi respon pengobatan terhadap resistensi ARV Lini-1	102
Tabel 4.13		
	Analisis korelasi gambaran klinis terhadap resistensi ARV Lini-1 berdasarkan waktu pengobatan ≤12 bulan dan >12 bulan	104
Tabel 4.14		
	Analisis korelasi respon virologi terhadap resistensi ARV Lini-1 berdasarkan waktu pengobatan ≤12 bulan dan >12 bulan	106
Tabel 4.15		
	Analisis korelasi perilaku terhadap resistensi ARV Lini-1 berdasarkan waktu pengobatan ≤12 bulan dan >12 bulan	108
Tabel 4.16		
	Analisis respon pengobatan dengan resistensi ARV Lini-1 stratifikasi pada infeksi oportunistik	110
Tabel 4.17		113



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Lapisan yang terbentuk pada gradien ficoll	14
Gambar 2.2	Alur Tata Laksana Gagal Terapi Menurut Kriteria Pemeriksaan Virologi	20
Gambar 2.3	Bentuk virus HIV	22
Gambar 2.4	Struktur genom HIV	23
Gambar 2.5	Siklus hidup HIV	24
Gambar 2.6	Posisi asam amino, tipe liar, resistensi yang memberikan mutasi, dan indikasi penyisipan mutase	27
Gambar 2.7	Lokasi mutasi resistensi ARV untuk NRTI dan NNRTI	32
Gambar 2.8	Faktor risiko dan prediktor pengobatan antiretroviral pada klien yang terinfeksi HIV	50
Gambar 2.9	Kerangka teori	54
Gambar 2.10	Kerangka konsep	55
Gambar 3.1	Potret rancangan <i>cross-sectional</i> dan kohort retrospektif <i>study</i>	59
Gambar 3.2	Hasil amplifikasi sampel ING-1 sampai ING-10. Lajur 1 sampai 10	73
Gambar 3.3	Hasil amplifikasi sampel ING-11 sampai ING-22. Lajur 11 sampai 22	74
Gambar 3.4	Hasil amplifikasi ulang sampel ING-1 sampai ING-11	75
Gambar 3.5	Hasil amplifikasi ulang sampel ING-12 sampai ING-	76
Gambar 3.6	22	77
Gambar 4.1	Alur Penelitian	81
Gambar 4.2	Proses seleksi sampel untuk uji resistensi	89
Gambar 4.3	Hasil genotyping terjadinya resistensi ARV	89
Gambar 4.4	Grafik proporsi resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV Analisis pohon filogenetik berdasarkan gen pol HIV-1 yang mengkode reverse transcriptase. Distribusi proporsional subtype HIV-1 pada ODHIV	90



Gambar 4.5	pengobatan ≤ 12 bulan dan >12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan	91
Gambar 4.6	Mutasi pada sampel yang tidak mengalami resistensi	92
Gambar 4.7	Frekuensi dan tingkat resistensi ARV pada ODHIV dengan lama pengobatan ≤ 12 bulan	99
Gambar 4.8	Frekuensi dan tingkat resistensi ARV pada ODHIV dengan lama pengobatan >12 bulan	100
Gambar 4.9	Korelasi VL dengan resistensi ARV	109
Gambar 4.10	Risiko penularan terhadap kejadian mutasi resistensi berdasarkan golongan obat pada kelompok pengobatan ≤ 12 bulan	111
Gambar 4.11	Risiko penularan terhadap kejadian mutasi resistensi berdasarkan golongan obat pada kelompok pengobatan >12 bulan	111



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Resistensi obat *Human Immunodeficiency Virus (HIV Drug Resistance/HIVDR)* timbul saat replikasi HIV terpapar pada obat antiretroviral (ARV). HIVDR disebabkan oleh satu atau lebih perubahan (mutasi) dalam struktur genetik HIV yang mempengaruhi kemampuan obat antiretroviral (ARV) tertentu atau kombinasi beberapa ARV dalam menghambat replikasi HIV (Miti et al., 2020; WHO, 2021). HIVDR dikaitkan dengan tingginya nilai viral load, rendahnya jumlah limfosit T kluster diferensiasi 4 (CD4), dan ketidakpatuhan menjalani terapi (Etta et al., 2017). Orang Dengan HIV (ODHIV) yang mengalami resistensi ARV cenderung sulit menghambat replikasi virus, sehingga jumlah virus dalam darah tetap tinggi yang disebut sebagai kegagalan virologik, dan dapat menyebabkan kematian karena infeksi oportunistik (WHO, 2020a).

HIVDR berpotensi meningkat apabila terjadi peningkatan cakupan penggunaan ARV (Arimide et al., 2018; Kityo et al., 2017; Miti et al., 2020). Secara global, pemberian terapi antiretroviral (ARV) meningkat penggunaannya pada akhir tahun 2020 sebanyak 27,5 juta orang yang menerima ARV (WHO, 2021). Di Indonesia cakupan persentase orang dengan HIV-AIDS yang menjalani Terapi ARV (ODHIV on ART) pada tahun 2020 tercapai 26,3% dari target 40%. Meskipun ART dapat meningkatkan kualitas hidup ODHIV karena mampu menurunkan jumlah virus di dalam sel, namun juga dapat menyebabkan mutasi.

HIVDR dapat dideteksi melalui uji resistensi ARV pada plasma HIV melalui uji genotipik (Arts & Hazuda, 2012; Hutapea, 2018; Tang & er, 2012). Uji genotipik bermanfaat untuk mengetahui resistensi asarkan mutasi pada enzim HIV-1 yang dijadikan target ARV



dimana pada pemeriksaan tersebut digunakan metode PCR dan sekuensing.

Mutasi yang muncul karena terapi ARV berkaitan dengan resistensi virus terhadap ARV tersebut. Saat ini terapi ARV terbagi dalam dua lini. Lini ke-1 atau lini pertama terdiri dari paduan *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTI) yang meliputi *Zidovudin* (ZDV) atau *Tenofovir* (TDF) dengan *Lamivudin* (3TC) atau *Emtricitabin* (FTC), serta *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTI) meliputi *Nevirapin* (NVP) atau *Efavirenz* (EFV). Sementara itu, paduan lini 2 terdiri dari NRTI, serta *ritonavir-boosted Protease Inhibitor* (PI) yaitu *Lopinavir/Ritonavir*. Lini 1 itu sendiri terdiri dari kombinasi 2 NRTI dan 1 NNRTI, sedangkan lini 2 terdiri dari kombinasi 2 NRTI dan 1 PI (Kemenkes, 2015; WHO, 2016).

Laporan global WHO tahun 2019 tentang resistensi ARV menunjukkan tingginya prevalensi resistensi obat HIV sebelum pengobatan terhadap obat EFV dan atau NVP di antara orang dewasa yang memulai atau memulai kembali ART lini-1, melebihi 10% di sebagian besar negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2021). Mutasi yang mengarah pada resistensi EFV dan NVP merupakan mutasi yang sering terjadi pada golongan ARV NNRTI, selain Etravirine dan Rilpivirine (Wensing et al., 2019). Gen *Reverse Transcriptase* ditemukan bermutasi pada V179D (perubahan protein *Valine* menjadi *Aspartic Acid* pada asam amino urutan 179). Mutasi V179D merupakan *slightly polymorphic* (efavirenz) *EFV-selected mutation* yang menyebabkan efavirenz (EFV) dan nevirapine (NVP) *Potential low-level resistance* (Hariastuti et al., 2016).

Penelitian lainnya menunjukkan pasien HIV yang mendapatkan pengobatan lini pertama dan telah mendapatkan obat zidovudine /) mengalami peningkatan mutasi 7,6 kali dalam 1 siklus replikasi 3,4 kali mutasi saat ditambahkan obat lamivudin (3TC) dan hal ini yebabkan virus resisten terhadap ARV sehingga terjadi kegagalan



terapi (Mansky, 2002; Mansky et al., 2002). Data survei resisten paduan ARV tertinggi pada golongan obat NNRTI sebesar 46,94%, golongan NRTI sebesar 37,25%; dan golongan PI sebesar 5,61% (Kemenkes RI, 2020). Namun demikian di Indonesia belum cukup bukti yang menyatakan adanya resisten ARV lini 1 yang berbasis NNRTI, sehingga penelitian ini berfokus pada regimen NNRTI guna memperoleh bukti empiris terkait adanya resisten ARV lini 1 yang berbasis NNRTI.

WHO mengklasifikasikan HIVDR ke dalam tiga kategori utama, yaitu: 1) Resistensi obat HIV yang didapat (*Acquired HIV drug resistance/ADR*) berkembang ketika mutasi HIV muncul karena replikasi virus di antara individu menerima obat ARV; 2) Resistensi obat HIV yang ditularkan (*Transmitted HIV drug resistance/TDR*) terjadi ketika individu terinfeksi HIV yang telah memiliki mutasi dan resisten terhadap obat; 3) Pengobatan awal resistensi obat HIV (*Pre-treatment HIV drug resistance/PDR*) mengacu pada resistensi yang terdeteksi di antara orang yang belum pernah menggunakan obat ARV yang memulai ART atau orang dengan pajanan obat ARV sebelumnya yang memulai kembali ART lini pertama (WHO, 2021).

HIVDR secara tidak langsung juga dapat meningkatkan progresivitas HIV menjadi AIDS. Selain itu hal ini juga dipengaruhi faktor inang (kondisi tubuh penderita), faktor lingkungan, dan faktor virus yang menginfeksi. Faktor inang mencakup usia, gender, kondisi klinis, imunologis dan virologis. Faktor lingkungan diantaranya kualitas pelayanan kesehatan, status nutrisi, dan keberadaan penyakit lain yang berpengaruh terhadap status imun penderita atau pengobatan infeksi oportunistik yang mempengaruhi terapi ARV (Kemenkes, 2013; Kemenkes RI, 2020; UNAIDS, 2020).



Gagal terapi ARV menurut WHO ada 3 yaitu gagal klinis, imunologis, dan virologis. Gagal terapi klinis ditandai munculnya infeksi oportunistik pada pasien HIV stadium 3 dan 4 setelah

menjalani 6 bulan terapi ARV dengan mengevaluasi kepatuhan minum obat dan kemungkinan adanya interaksi obat. Gagal terapi imunologis yaitu pasien gagal mencapai atau mempertahankan jumlah CD4 yang adekuat meskipun terjadi penurunan jumlah virus. Hal ini dapat ditandai dengan jumlah CD4 turun seperti diawal sebelum pengobatan, atau penurunan 50% dari jumlah CD4 yang pernah dicapai, atau jumlah CD4 tetap < 100 sel/mm³ selama 1 tahun terapi ARV. Gagal virologis ditandai dengan jumlah viral load tetap diatas 1000 kopi/ml atau viral load terdeteksi lagi setelah sebelumnya tidak terdeteksi. Informasi tentang adanya gagal terapi pada penelitian ini akan dikonfirmasi dari hasil wawancara kepatuhan yang dicocokkan dengan hasil pemeriksaan laboratorium berupa jumlah virus, nilai CD4 dan mutasi virus karena obat ARV.

Berbagai upaya pencegahan dan pengendalian infeksi HIV telah dilakukan, namun pemantauan pengobatan belum dilaksanakan optimal. Untuk monitoring pengobatan HIV telah ditetapkan oleh WHO melalui pemeriksaan *Viral Load* (VL) yang menggambarkan jumlah *copy per microliter* (μL) dalam plasma EDTA. Pemeriksaan laboratorium VL belum dimiliki oleh semua fasilitas kesehatan penyedia layanan perawatan dan pengobatan ODHIV, sehingga membutuhkan sistem rujukan agar dapat dilakukan pemeriksaan secara rutin. Pemeriksaan VL dilakukan pada 6 bulan pertama penggunaan ARV dan selanjutnya setiap 12 bulan seumur hidup. Enam bulan pertama ARV sangat penting, selain terjadi perbaikan klinis dan imunologi kemungkinan juga muncul toksisitas obat atau sindrom pemulihan kekebalan/*immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS), virus HIV menjadi lebih agresif dan mengalami peningkatan dalam enam bulan pertama pengobatan (WHO, 2010).



Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, terdapat beberapa kekurangan pengetahuan berbasis data mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya resistensi ARV dengan adanya

mutasi gen yang mengkode protein *reverse transcriptase* sebagai penyebab resisten ARV lini 1 berbasis NNRTI. Sehingga dengan memahami determinan dan pola HIVDR akan berkontribusi untuk menentukan rejimen terapi antiretroviral (ART) yang efektif, meningkatkan pengambilan keputusan klinis, dan mendukung intervensi perubahan perilaku yang diperlukan untuk mencapai pengendalian epidemi HIV di Indonesia.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dikemukakan di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: apakah respon pengobatan ARV meliputi gambaran klinis dan respon virologis berkorelasi sangat kuat dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi respon pengobatan ARV dan perilaku pasien dengan tingkat resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan.

2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis korelasi gambaran klinis dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan
- b. Menganalisis korelasi respon virologis dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan
- c. Menganalisis korelasi perilaku pasien dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 di Provinsi Sulawesi Selatan



D. Kegunaan Penelitian

1. Bagi pelayanan
 - a. Mendapatkan informasi yang berbasis data tentang faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan tatalaksana HIV sehingga meningkatkan kualitas hidup ODHIV
 - b. Menambah pengetahuan tentang pentingnya kepatuhan minum ARV terhadap keberhasilan pengobatan yang dapat dinilai dari hasil pemeriksaan VL
2. Bagi pendidikan

Hasil penelitian ini dapat menambah khasanah keilmuan dalam mengetahui pengaruh faktor kepatuhan dan pola mutasi *gen reverse transcriptase* berbasis NNRTI terhadap hasil pengobatan ARV
3. Bagi peneliti

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data dasar dalam pelaksanaan penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan topik permasalahan yang sama.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan tentang resistensi obat antiretroviral

1. Pengertian resistensi ARV

Resistensi obat muncul pada HIV karena tekanan pengobatan antiretroviral, yang menyebabkan peningkatan virus dan kegagalan pengobatan (Blassel et al., 2021). Selanjutnya, varian HIV yang resistan terhadap obat dapat ditularkan ke individu yang belum pernah menggunakan pengobatan dan menyebar lebih lanjut ke seluruh populasi dari waktu ke waktu (Hué et al., 2009; Mourad et al., 2015; Zhukova et al., 2017).

Begitu seseorang terkena HIV, virus mulai berkembang biak di dalam tubuh. Saat HIV berkembang biak, terkadang bermutasi. Beberapa mutasi HIV yang berkembang saat seseorang menggunakan obat HIV dapat menyebabkan HIV yang resistan terhadap obat. Begitu resistensi obat berkembang, obat HIV yang sebelumnya mengendalikan HIV menjadi tidak efektif lagi. Dengan kata lain, obat HIV tidak dapat mencegah perkembangbiakan virus HIV. Resistensi obat dapat menyebabkan kegagalan pengobatan. HIV yang resistan terhadap obat dapat menyebar dari orang ke orang (disebut resistensi yang ditularkan). Orang dengan resistensi menular memiliki HIV yang resisten terhadap satu atau lebih obat HIV bahkan sebelum mereka mulai minum obat HIV.

2. Tes resistensi ARV

Tes resistensi obat mengidentifikasi obat HIV mana, jika ada, yang tidak akan efektif melawan HIV seseorang. Tes resistensi obat dilakukan dengan menggunakan sampel darah. Orang dengan HIV mulai minum obat HIV sesegera mungkin setelah HIV mereka didiagnosis. Tetapi sebelum seseorang mulai minum obat HIV, dilakukan



tes resistensi obat. Hasil tes resistensi obat membantu menentukan obat HIV mana yang harus disertakan dalam rejimen pengobatan HIV pertama seseorang. Setelah pengobatan HIV dimulai, tes viral load digunakan untuk memantau apakah obat HIV mengendalikan HIV seseorang. Jika tes viral load menunjukkan bahwa rejimen pengobatan HIV seseorang tidak efektif, tes resistensi obat diulang. Hasil tes dapat mengidentifikasi apakah masalah resistensi obat dan, jika demikian, dapat digunakan untuk memilih rejimen pengobatan HIV yang baru.

Uji resistensi genotipik digunakan untuk menilai galur virus dan memilih strategi pengobatan. Tes ini dapat memberikan informasi tentang resistensi terhadap *nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)*, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)*, protease inhibitor (PI), dan *integrase strand transfer inhibitor (INSTI)*. Dalam beberapa keadaan, tes resistensi INSTI dapat digunakan secara terpisah sesuai kebutuhan. Tes resistensi INSTI sangat penting pada orang yang mengalami kegagalan virologi saat menggunakan rejimen yang mengandung INSTI. Pengujian resistensi inhibitor fusi juga dapat dilakukan secara terpisah. Saat ini tidak ada tes resistensi yang tersedia secara komersial untuk *ibalizumab inhibitor pasca-pelekatan limfosit T CD4.Co-reseptor Tropism Assays*.

Uji genotipik mendeteksi mutasi resistensi obat pada gen virus yang relevan; secara umum, tes ini membutuhkan viral load plasma setidaknya 500 hingga 1.000 kopi/mL. Sebagian besar uji genotipik melibatkan sekuensing Sanger konvensional dari *gen reverse transcriptase (RT)*, *protease (PR)*, dan *integrase (IN)* dari RNA yang bersirkulasi dalam plasma untuk mendeteksi mutasi yang diketahui menyebabkan resistensi obat. Uji genotipik yang menilai mutasi pada gen gp41 yang terkait dengan resistensi terhadap *enfuvirtide inhibitor*

uga tersedia secara komersial. Tes genotipe dapat dilakukan dengan cepat dan hasilnya tersedia dalam waktu 1 hingga 2 minggu setelah pengumpulan sampel. Menafsirkan hasil tes ini membutuhkan



pengetahuan tentang mutasi yang dipilih oleh obat antiretroviral (ARV) yang berbeda dan potensi resistensi silang terhadap obat lain yang disebabkan oleh mutasi tertentu. *International AIDS Society-USA (IAS-USA)* mempertahankan daftar terbaru dari mutasi terkait resistensi yang signifikan pada *gen RT, PR, IN, dan envelope*. Universitas Stanford juga memberikan panduan yang berguna untuk menginterpretasikan hasil tes resistensi genotipik (Paredes et al., 2017). Berbagai alat tambahan juga tersedia untuk membantu penyedia dalam menginterpretasikan hasil tes genotype (Flandre & Costagliola, 2006; Gianotti et al., 2006; Vercauteren & Vandamme, 2006).

Sebuah uji resistensi genotipik sekuensing generasi berikutnya yang menganalisis DNA proviral HIV-1 dalam sel inang sekarang tersedia secara komersial. Tes ini bertujuan untuk mendeteksi mutasi resistensi yang diarsipkan pada pasien dengan RNA HIV di bawah batas deteksi atau dengan viremia tingkat rendah. Protokol Genotyping HIV-DR terdiri dari 3 tahap:

1. Tata Cara Pengambilan Sampel

a. Tujuan:

Menghindari terjadinya kecelakaan saat pengambilan dan pengiriman spesimen infeksius dan menjamin kualitas specimen

b. Alat dan bahan

- 1) Tabung koleksi darah (EDTA+ (tutup ungu).
- 2) Winged butterfly system
- 3) Needle holder
- 4) Kotak stereoform (kontainer sekunder) yang telah dilabel dengan tanda biohazard dan contact person jika terjadi sesuatu yang tidak diinginkan
- 5) Rak untuk menempatkan tabung
- 6) Antiseptik kulit Alkohol 70%.
- 7) Plester

Prosedur Pengambilan darah Blood Collection Procedure



- 1) Siapkan formulir Inform consent
- 2) Cuci tangan dengan sabun
- 3) Gunakan sarung tangan, jas lab lengan panjang, kaca mata
- 4) Label tabung darah dengan identitas pasien serta Tgl dan jam pengambilan sampel
- 5) Siapkan semua peralatan diperlukan untuk pengambilan di tempat yang mudah terjangkau. Siapkan juga sharp container dan kantong sampah untuk pembuangan limbah
- 6) Kenalkan diri pada pasien dan jelaskan apa yang akan dilakukan dengan sampel dan mengapa perlu dilakukan pengambilan darah.
- 7) Pasang torniquete.
- 8) Minta kepada pasien untuk mengepalkan tangan
- 9) Bersihkan area sekitar pembuluh vena dengan kapas alkohol.
- 10) Ambil darah dengan menggunakan jarum dengan bantuan needle holder
- 11) Tusukkan tabung koleksi darah (tutup ungu/merah)
- 12) Ambil darah kira-kira 5-10 ml
- 13) Untuk tabung ungu goyang perlahan supaya EDTA tercampur
- 14) Jangan meletakkan jarum kembali ke tutupnya, langsung buang jarum ke dalam kontiner khusus barang tajam
- 15) Tutup bekas suntikan dengan plester
- 16) Masukkan tabung darah ke dalam kontainer sekuender untuk darah. Ke dalam kontainer dipasang absorban berupa bahan mudah menyerap seperti tissue, kapas atau kanebo untuk menyerap darah jika ada kemungkinan tabung pecah dalam perjalanan
- 17) Masukkan kontainer ini kedalam kotak stereofom berisi es, atau simpan kontainer di dalam lemari es besuhu 4°C



- 18) Jangan membekukan darah. Jika sudah terlanjur dibekukan buang sampel sebagai sampel infeksius (isi Form DR_S_0004 Pemusnahan sampel)
- 19) Sampel harus dikirim secepatnya ke lab. Jarak waktu antara pengambilan sampel sampai ke tempat lab pemeriksaan maksimal 4 jam

2. Pengolahan Sampel Darah Pasien HIV

a. Tujuan

- 1) Menjamin kualitas serum/plasma dan *Peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) sehingga tidak menimbulkan bias pada pemeriksaan laboratorium selanjutnya
- 2) Mencegah terjadinya penularan infeksi pada personel lab

b. Alat dan bahan

Tabel 2.1 Alat dan bahan pengolahan sampel darah pasien HIV

No	Nama Alat/ Bahan	Manufacturer	No.katalog
1.	Ficol-paque plus	Pharmacia	17-1440-02
2.	Phospat Buffer saline (PBS)	bioWhittaker	17-515F
3.	Cryomedium (Cell Freezing Medium-DMSO 1x)	Sigma	C6164-50ML
4.	Cryotube steril [Nunc]	Sigma	V7634-500EA
5.	Tabung 1.5 ml dengan tutup berulir steril	Axygen	SCT-150-A-S
6.	Tabung 15 ml steril	Corning	430791
7.	Pipet serologi 10 ml steril	BD Falcon	357551
8.	Tips Filter 1ml	MBP	2079E
9.	Pipetboy	VWR	37001-862
10.	Tempat sampah lambang biohazard	Thermo Scientific	11-815-20
11.	Plastik sampah lambang biohazard	VWR	14220-066



Spesimen

Sampel darah pasien HIV positif/HIV indeterminate yang hasil VL >1000 kopi virus/ml

d. Prinsip

Pengolahan sampel darah HIV terdiri atas isolasi plasma/serum dan PBMC, serta pembuatan DBS (Lihat SOP DBS). Darah dapat dikoleksi pada tabung dengan antikoagulan EDTA (tutup berwarna ungu) atau antikoagulan Heparin (tutup berwarna hijau) dan tabung tanpa antikoagulan (tutup berwarna merah). Isolasi plasma dilakukan dari tabung dengan antikoagulan, sedangkan isolasi serum dilakukan dari tabung tanpa antikoagulan. Penentuan tabung koleksi darah tergantung pemeriksaan yang akan dilakukan. Pemeriksaan yang melibatkan reaksi PCR sebaiknya menggunakan plasma dari tabung EDTA karena tabung Heparin akan menurunkan sensitivitas PCR. Isolasi PBMC dari whole blood dengan teknik sentrifus gradien densitas ficol. Ficol yang merupakan polisakarida hidofilik akan memisahkan darah menjadi plasma (lapisan atas), PBMC (lapisan tengah), dan fraksi sel polimorfonuklear (seperti neutrofil dan eosinofil) serta eritrosit (lapisan bawah)

e. Cara Kerja

- 1) Siapkan tempat sampah seperti pada pengolahan limbah infeksius (Biosafety manual).
- 2) Siapkan PBS1x steril dingin.
- 3) Gunakan rotor swing untuk sentrifus, set pada suhu 4° C.
- 4) Gunakan perlengkapan proteksi, seperti jas lab, kaca mata, sarung tangan (rangkap 2/*double*) dan sepatu tertutup.
- 5) Semua proses isolasi dilakukan di Biosafety Cabinet (BSC), kecuali tahap sentrifus.
- 6) Siapkan BSC sebelum melakukan pekerjaan (proses pemanasan/*warming up* beberapa saat sampai aliran udara stabil). *Sebelum bekerja baca dulu SOP Biosafety terutama penggunaan BSC.*



3. Proses isolasi

a. Isolasi Plasma dan PBMC

Masukkan semua pembuangan sampah sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada 'tata kelola sampah'.

- 1) Masukkan sampel (dalam keadaan masih berada di kantong plastik) ke dalam BSC. Sebelum dimasukkan ke dalam kabinet sampel ini dilap dengan tissue yang telah dibasahi dengan 70% alkohol.
- 2) Masukkan *bucket* (wadah untuk sentrifus) dengan *O ring* ke dalam BSC (Sebelumnya lap *bucket* ini dengan tissue beralkohol.
- 3) Keluarkan sampel dari dalam plastik, buang plastik di tempat sampah dalam BSC.
- 4) Semprot tabung dengan 70% alkohol dan lap dengan tissue, masukkan ke dalam *bucket*.(Jika tabung tidak sesuai dengan bucket, maka sampel darah dipindahkan ke tabung 15 ml steril)
- 5) Sentrifuse tabung dengan kecepatan 1500xg (2700 rpm) selama 10 menit, 4° C, jangan menggunakan rem (with no break).
- 6) Masukkan *bucket* ke dalam BSC setelah sebelumnya di lap dengan 70% alkohol.
- 7) Ambil plasma dengan menggunakan tips filter ukuran 1ml. Masukkan plasma ke tabung 1.5 ml dengan tutup ulir (*screw cap*) yang telah dilabel sesuai dengan kode pasien. Simpan plasma pada freezer -80°C. Masukkan data sampel pada log book Freezer -80, dan di computer. Jika PBMC diperlukan untuk diisolasi, lanjutkan proses isolasi PBMC di langkah 9.

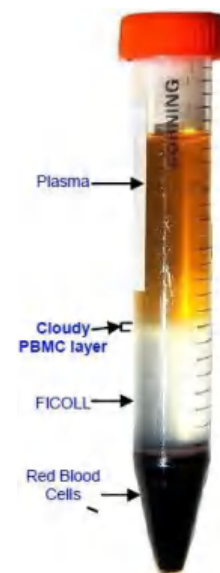
b. Isolasi PBMC

- 1) Campurkan sel darah (pellet yang dihasilkan pada tahap 8) dan PBS dingin dengan perbandingan 1:1 atau 1:2 (tergantung



kepekatan sel darah) menggunakan pipet. Penggunaan PBS dingin untuk mencegah pengendapan platelet.

- 9) Bolak-balik (*Invert*) botol Ficol Paque supaya reagen tercampur. Ambil Ficoll seperlima volume larutan sel darah dengan menggunakan pipet serologi 5 atau 10 ml.
- 10) Masukkan pipet serologi ke dalam tabung larutan sel darah merah, sampai ujung pipet menyentuh dasar tabung, lepaskan pipet serologi dari pipetor (pipet boy) dan biarkan ficoll masuk secara perlahan didasar tabung. Pelepasan ficoll dapat dibantu dengan mengangkat pipet serologi secara perlahan-lahan. Akan terbentuk terbentuk layer merah-putih (Penting: Jangan sampai sel darah tercampur dengan ficoll).
- 11) Sentrifus sampel dengan kecepatan 400xg (1300 rpm) selama 45 min, suhu 4° C, tanpa rem tanpa accelerator
- 12) Transfer cincin sel darah putih ke dalam tabung sentrifus 15 ml yang baru.
- 13) Masukkan 5% bleach ke tabung sisa sel darah merah untuk membunuh kontaminan. Tunggu sampai warna campuran berubah menjadi hitam, lalu pindahkan ke tempat limbah cair. Tabung dibuang ke tempat sampah kering. Gambar 2.1 Lapisan yang terbentuk pada gradien ficoll.
- 14) Tambahkan 1x PBS dingin ke tabung berisi sel darah putih sampai 15 ml; Suspensikan sel dengan cara sedot-sebut pipet pasteur; sentrifus 600xg (1700 rpm) selama 10 min
- 5) Buang supernatant ke dalam tempat limbah cair.



- 16) Larutkan sel dengan 6-8 ml 1x PBS dingin; Suspensikan sel dengan cara "sedot-sebul pipet pasteur"; sentrifus 600xg (1700 rpm) selama 10 min
 - 17) Buang supernatant ke dalam tempat limbah cair
 - 18) Tambahkan 1 ml Cryomedium dengan perbandingan (FBS:RPMI:DMSO = 5:4:1).
 - 19) Aliquot sel dalam 2 tabung Cryotube masing-masing 0.5 ml
 - 20) Simpan dalam -80°C selama 24 jam kemudian disimpan dalam nitrogen cair
 - 21) Isi log book penyimpanan sel nitrogen cair
 - 22) Ikat tempat sampah kering, semprot dengan 70% alkohol, dan keluarkan dari BSC, lalu masukkan ke tempat sampah infeksius
 - 23) Tutup tempat limbah cair, dan tempatkan diatas bench dekat wastafel
 - 24) Lap mikropipet, pipetor dan wadah tips dengan tissue dibasahi 70% alkohol. Biosafety cabinet dibersihkan dengan menggunakan 1% bleach yang diulang dengan 70% alkohol
 - 25) Matikan fan dan lampu BSC sesuai prosedur, serta nyalakan UV BSC minimal 30 menit.
- c. Isolasi Serum
- 1) Diamkan darah tanpa koagulan pada suhu 4° C selama 1-2 jam. Jika serum sudah terpisah, maka lakukan isolasi serum di dalam BSC BSL2-infected.
 - 2) Siapkan tempat sampah seperti pada pengolahan limbah infeksius.
 - 3) Masukkan sampel kontainer ke dalam BSC. Sebelum dimasukkan ke dalam kabinet sampel ini dilap dengan tissue yang telah dibasahi dengan 70% alkohol.
 - 4) Masukkan *bucket* (wadah untuk sentrifus) dengan *O ring* ke dalam BSC (Sebelumnya lap *bucket* ini dengan tissue beralkohol.



- 5) Keluarkan sampel dari kontainer, buang kontainer kedua ke tempat sampah dalam BSC.
- 6) Semprot tabung dengan 70% alkohol dan lap dengan tissue, masukkan ke dalam *bucket*.(Jika tabung tidak sesuai dengan bucket, maka sampel darah dipindahkan ke tabung 15 ml steril)
- 7) Sentrifuse tabung dengan kecepatan 1500xg (2700 rpm) selama 10 menit, 4° C, jangan menggunakan rem (with no break).
- 8) Masukkan *bucket* ke dalam BSC setelah sebelumnya di lap dengan 70% alkohol.
- 9) Ambil serum dengan menggunakan tips filter ukuran 1ml. Masukkan serum ke tabung 1.5 ml dengan tutup ulir (*screw cap*) yang telah dilabel sesuai dengan kode pasien. Simpan serum pada freezer -80°C. Masukkan data sampel pada log book Freezer -80, dan di computer.
- 10) Masukkan 5% bleach ke dalam tabung sisa bekuan darah, tuang campuran ke tempat limbah cair..
- 11) Simpan serum dalam freezer -80 °C.
- 12) Ikat tempat sampah kering, semprot dengan 70% alkohol, dan keluarkan dari BSC, lalu masukkan ke tempat sampah infeksius.
- 13) Tutup tempat limbah cair, dan tempatkan diatas bench dekat wastafel.
- 14) Lap mikropipet, pipetor dan wadah tips dengan tissue dibasahi 70% alkohol. Biosafety cabinet dibersihkan dengan menggunakan 1% bleach yang diulang dengan 70% alkohol..
- 15) Matikan fan dan lampu BSC sesuai prosedur, serta nyalakan UV BSC minimal 30 menit.

jaminan Kualitas: Penolakan setiap sampel yang tidak memenuhi kriteria pengolahan sampel darah HIV.



- a. Pengolahan sampel harus segera dilakukan. Jika tidak segera dilakukan, maka sampel disimpan dulu di 4° C selama tidak lebih dari 6 jam (Sampel darah jangan disimpan dalam es). (Penyimpanan lebih dari 6 jam berpotensi menjadi sumber infeksi dan menyebabkan hasil "*false negative*").
- b. Penggunaan plasma untuk proses selanjutnya (isolasi, western blot, dll) harus sekali pakai atau menghindari *repeated freeze thawing*.

3. Pengobatan dan cara kerja ARV

Semua kegiatan tes baik untuk *skrining/triase* maupun untuk diagnosis wajib memberikan akses perawatan dan dukungan. Pada layanan perawatan, dukungan dan pengobatan, petugas melakukan serial kegiatan yang merupakan satu kesatuan paket layanan yaitu penetapan stadium klinis dan skrining infeksi oportunistik (IO) beserta pengobatannya, penetapan stadium klinis bertujuan untuk beberapa hal yaitu:

- a. Menempatkan pasien dalam kriteria infeksi awal, infeksi lanjut dan fase AIDS beserta perencanaan pengobatan
- b. Sebagai patokan dalam memberikan profilaksis kotrimoksazol yaitu diberikan pada stadium 3 dan 4
- c. Melakukan pemeriksaan klinis secara menyeluruh untuk mencari infeksi oportunistik dan mengobati jika ada
- d. Melakukan rujukan ke rumah sakit untuk kasus yang tidak dapat ditangani di FKTP.

Salah satu kegiatan yang dilakukan pada waktu penetapan stadium klinis adalah pengukuran berat badan karena berat badan merupakan salah satu indikator stadium klinis. Perencanaan dan edukasi (konseling) tentang gizi merupakan tindak lanjut dari pengukuran berat badan. Pasien perlu dijaga untuk tidak terjadi



penurunan berat badan dan perlu dilakukan upaya peningkatan berat badan menuju berat badan ideal jika terjadi penurunan berat badan. Hal ini bertujuan untuk mencegah proses katabolisme atau membalik proses katabolik menjadi anabolik dengan penambahan berat badan di samping pengobatan infeksi oportunistik.

Terapi antiretroviral digunakan untuk menekan jumlah virus dalam tubuh ODHIV sampai pada kadar tidak berisiko menularkan kepada orang lain atau virus tidak terdeteksi. Antiretroviral dibedakan menjadi 6 kelompok berdasarkan mekanisme molekuler dan profil resistensi yaitu *Nucleoside-analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)*, *Non- Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)*, *Integrase Inhibitors*, *Protease Inhibitors (PIs)*, *Fusion Inhibitors*, dan *Coreceptor* (Arts & Hazuda, 2012).

Terapi dilakukan seumur hidup, ODHIV harus menjalani terapi antiretroviral dengan tingkat kepatuhan yang baik. Tingkat kepatuhan terapi akan berpengaruh pada kondisi klinis, imunologis, dan virologis ODHIV. Parameter perubahan kondisi klinis dan imunologis dapat dievaluasi dari Indeks Massa Tubuh (IMT), sembuh dari infeksi oportunistik, dan perubahan perbaikan jumlah CD4+ T-limfosit, di samping pemeriksaan jumlah virus dalam tubuh ODHIV selama menjalani terapi antiretroviral. ODHIV yang menjalani terapi antiretroviral dengan kepatuhan yang baik akan memiliki perbaikan nilai IMT, sembuh dari infeksi oportunistik, mengalami perbaikan jumlah CD4+, dan akan mencapai jumlah virus dalam tubuh pada kondisi tidak terdeteksi atau tidak dapat menularkan ke orang lain sehingga ODHIV dapat memiliki kualitas hidup yang baik (Costa et al., 2018).

Standar emas untuk memantau keberhasilan pengobatan ARV adalah pemeriksaan *Viral Load (VL)*. Untuk itu pemeriksaan *Viral Load* wajib dilakukan terhadap seluruh pasien yang menerima pengobatan ARV. Keberhasilan pengobatan ditandai dengan tidak terdeteksi virus pada pemeriksaan *viral load* mengikuti standard *cutt off*



tiap mesin pemeriksaan *viral load*. Pemeriksaan *viral load* dilakukan pada bulan ke-6, ke-12, dan selanjutnya minimal setiap 1 kali per tahun.

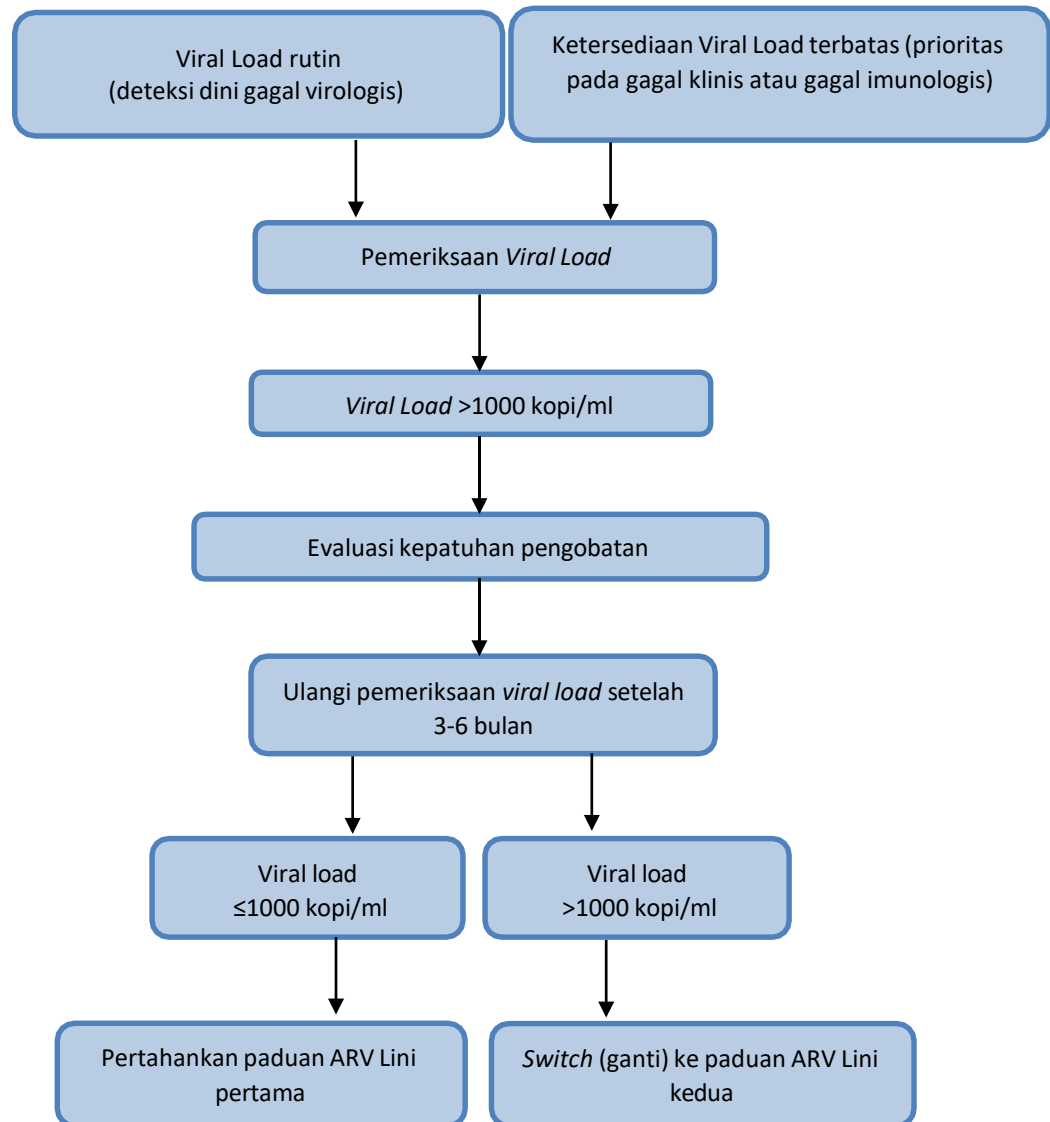
Switch adalah penggantian rejimen ARV ke lini selanjutnya pada saat virus tidak tersupresi dengan pemberian ARV. Penggantian rejimen dilakukan jika terbukti gagal terapi dengan persyaratan pemberian ARV telah dilakukan selama 6 bulan dengan kepatuhan minum obat secara konsisten. Penyebab utama gagal terapi adalah pasien tidak minum obat dan adanya interaksi obat. Gagal terapi mempunyai 3 (tiga) kriteria, yaitu gagal terapi secara virologis, gagal terapi secara imunologis, dan gagal terapi secara klinis seperti pada tabel kriteria gagal terapi berikut ini:

Tabel 2.2 Kriteria Gagal Terapi

GAGAL VIROLOGIS Viral Load >1000 kopi/mL berdasarkan pemeriksaan 2 kali berurutan dengan interval 3 bulan, dengan dukungan <i>adherence</i> yg baik setelah pemeriksaan VL pertama, setelah paling sedikit iniasisi ART 6 bulan	
GAGAL IMUNOLOGIS <i>Dewasa dan Remaja</i> Jumlah CD4 \leq 250 sel/mm ³ setelah gagal klinis atau CD4 persisten <100 sel/mm ³	<i>Anak-anak</i> \leq 5 tahun : CD4 persisten <200 sel/mm ³ > 5 tahun : CD4 persisten <100 sel/mm ³
GAGAL KLINIS <i>Dewasa dan Remaja</i> Munculnya infeksi Opportunistik (IO) baru atau berulang yg mengindikasikan defisiensi berat setelah 6 bulan	<i>Anak-anak</i> Munculnya IO baru atau berulang yg mengindikasikan defisiensi imun berat atau lanjut setelah 6 bulan pengobatan yg efektif



pengobatan yg efektif	
-----------------------	--



Gambar 2.2 Alur Tata Laksana Gagal Terapi Menurut Kriteria Pemeriksaan Virologi (PNPK HIV,2019)



Penghentian pengobatan dilakukan dengan alasan toksisitas efek samping yang berat, hamil, gagal pengobatan, adherens

yang buruk, masuk rumah sakit, stok obat habis, kekurangan biaya, dan keputusan pasien. Obat golongan NNRTI memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga jika ingin menghentikan ART yang berisi 2NRTI+NNRTI, maka NNRTI dihentikan lebih dahulu, dan setelah 1 minggu kemudian 2 NRTI dapat dihentikan.

Selain itu, terapi ARV dikenal dengan dua macam obat yakni rejimen tablet tunggal/*single-tablet regimens* (STR) dan rejimen multi tablet/*multi-tablet regimens* (MTR) dan ternyata pasien yang menjalani terapi STR memiliki proporsi yang lebih rendah untuk menghentikan terapi lini pertama mereka (36,3%) dibandingkan dengan pasien MTR (48,8%) (Cohen et al., 2020). Sehingga dapat disimpulkan bahwa MTR lebih mudah menyebabkan resistensi ARV.

4. Virus HIV dan Resistensi HIV-1 terhadap Obat Antiretroviral

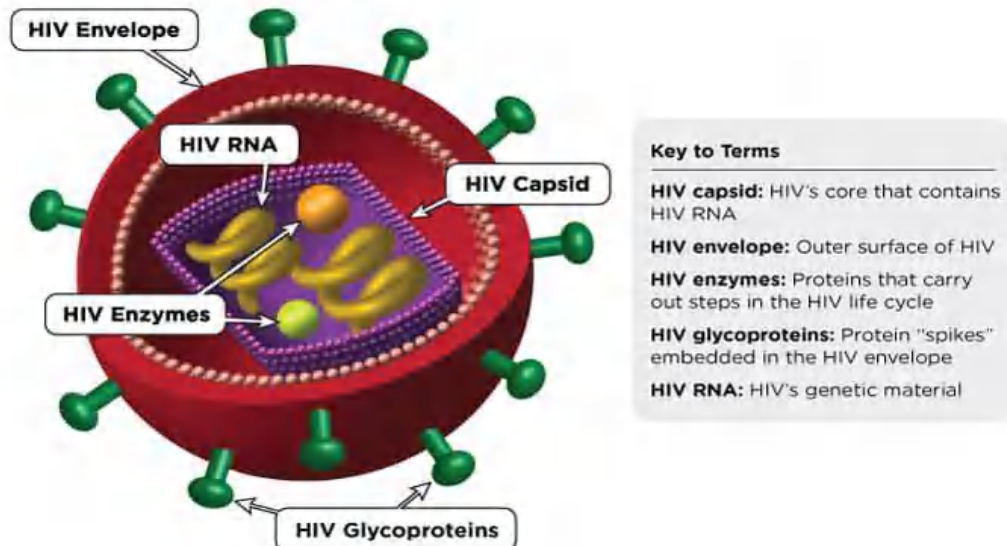
Terapi antiretroviral (ART) adalah penggunaan kombinasi obat HIV untuk mengobati infeksi HIV. Orang yang memakai ART menggunakan kombinasi obat HIV (disebut rejimen pengobatan HIV) setiap hari. Obat HIV melindungi sistem kekebalan dengan menghalangi HIV pada berbagai tahap siklus hidup HIV. Obat HIV dikelompokkan ke dalam kelas obat yang berbeda sesuai dengan cara mereka melawan HIV. Setiap kelas obat dirancang untuk menargetkan langkah tertentu dalam siklus hidup HIV.

Karena rejimen pengobatan HIV mencakup obat HIV dari setidaknya dua kelas obat HIV yang berbeda, ART sangat efektif untuk mencegah HIV berkembang biak. Memiliki lebih sedikit HIV dalam tubuh melindungi sistem kekebalan dan mencegah HIV berkembang menjadi *sindrom imunodefisiensi* (AIDS). ART tidak dapat menyembuhkan HIV, tetapi obat-obatan HIV membantu ODHIV hidup lebih lama dan lebih sehat. Obat HIV juga mengurangi ko penularan HIV (penyebaran HIV ke orang lain).

HIV menyerang dan menghancurkan sel CD4 (limfosit T CD4) di sistem kekebalan tubuh. Sel CD4 merupakan jenis sel darah



putih yang berperan besar dalam melindungi tubuh dari infeksi. HIV menggunakan mesin sel CD4 untuk berkembang biak dan menyebar ke seluruh tubuh. Proses ini, yang dilakukan dalam tujuh langkah



atau tahapan, disebut siklus hidup HIV. Untuk memahami setiap tahap dalam siklus hidup HIV, ada baiknya membayangkan terlebih dahulu bentuk dari virus HIV.

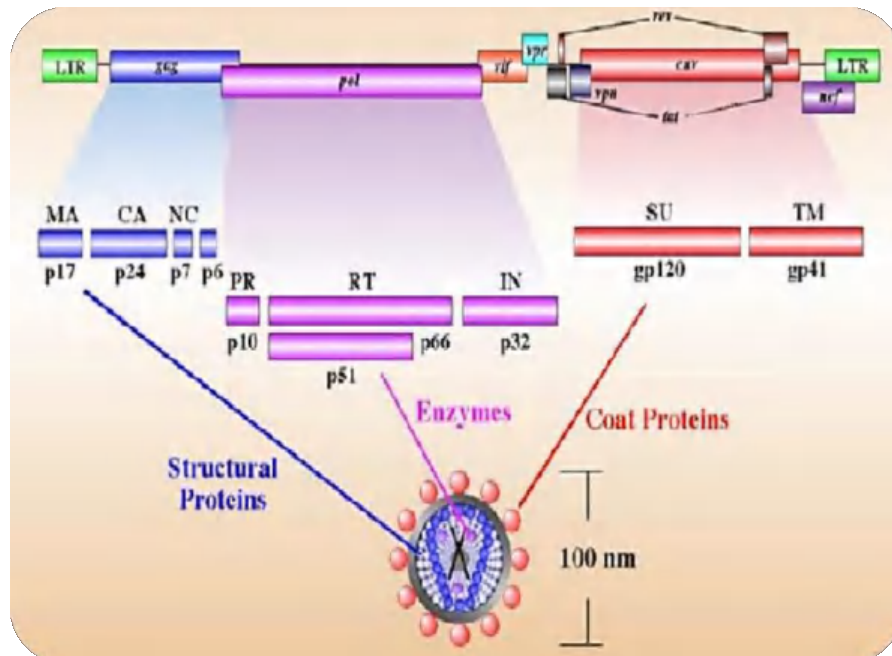
Gambar 2.3 Bentuk virus HIV

Genom HIV terdiri dari dua molekul RNA untai tunggal identik yang dekat dengan inti partikel virus. Genom provirus HIV yang dikenal sebagai DNA proviral, dihasilkan oleh transkripsi balik genom RNA virus menjadi DNA, degradasi RNA dan integrasi DNA HIV untai ganda ke dalam genom manusia. Genom DNA diapit di kedua ujungnya oleh sekuens *long terminal repeat* (LTR). Selain protein struktural, genom HIV mengkode protein pengatur: Tat (*protein trans activator*) dan Rev (*RNA splicing-regulator*) diperlukan untuk inisiasi replikasi HIV. Nef (faktor pengatur negatif), Vif (faktor infektivitas virus), Vpr (protein virus r) dan Vpu (protein unik virus) berdampak pada replikasi virus, pertunasan virus, dan patogenesis.

Struktur Genom dibatasi LTR dan seluruh genom panjangnya Kb. Genom ini sebagian besar mengkode 3 komponen besar



yaitu protein structural, Enzim dan glikoprotein dinding. Pada arah 5' sampai 3' kerangka pembacaan gen gag mengikuti, mengkode protein membran inti luar (MA, p17), *protein kapsid* (CA, p24), *nukleokapsid* (NC, p7) dan yang lebih kecil, protein penstabil asam nukleat. Kerangka baca gag diikuti oleh kerangka baca pol yang mengkode *enzim protease* (PR, p12), *reverse transcriptase* (RT, p51) dan *RNase H* (p15) atau *RT plus RNase H* (bersama p66) dan *integrase* (IN, p32). Gen yang mengkode glikoprotein dalam dinding gp120 (*surface protein/SU*) dan gp41 (*transmembrane protein/TM*).



Gambar 2.4 Struktur genom HIV

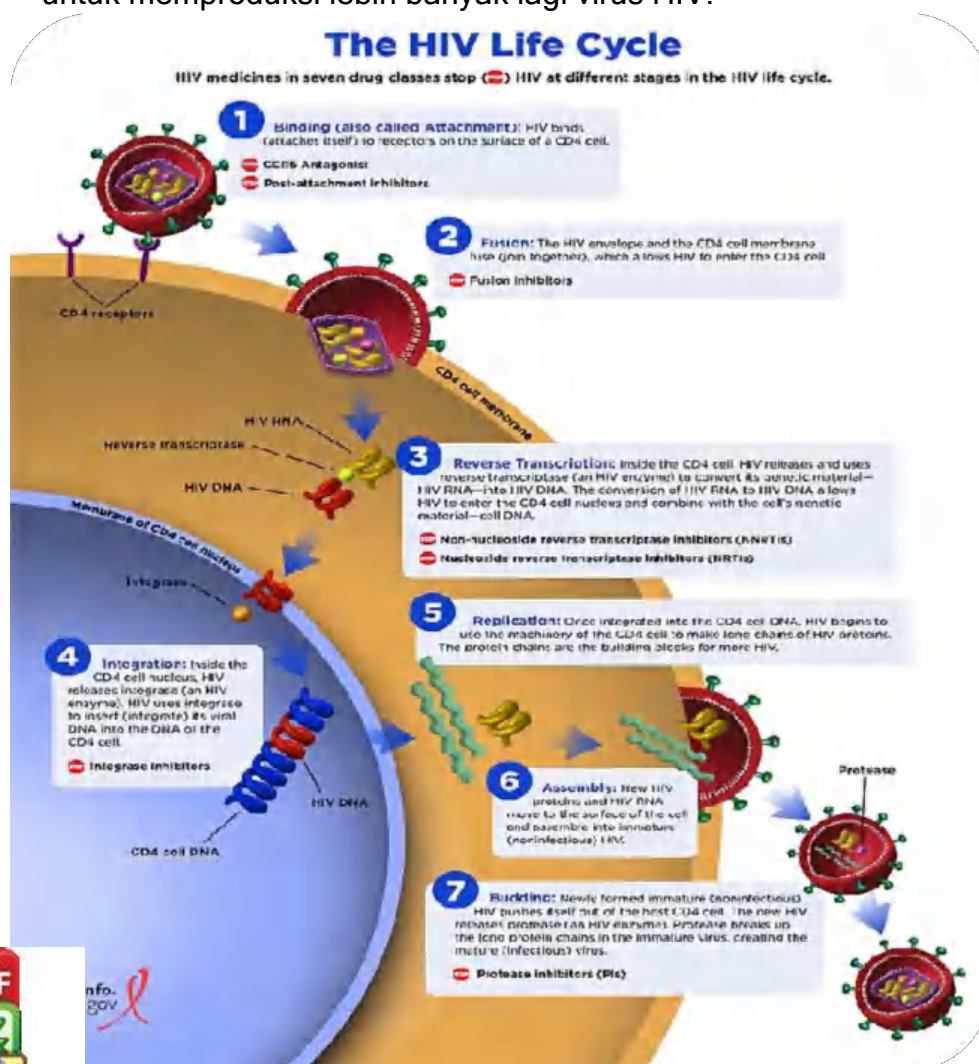
Tujuh tahapan siklus hidup HIV:

1. Binding; Pada tahap ini virus akan dengan mudah menempel sendiri pada permukaan sel CD4. Hal ini bisa lantaran virus HIV juga memiliki protein, sehingga sel-T dengan mudah menerima virus HIV untuk masuk ke dalam selnya.



Di tahap ini, virus HIV akan dengan mudah bergabung dengan membran sel CD4. Hal ini karena virus HIV berusaha menduplikasi gen yang dimiliki manusia.

3. Reverse transkripsi, Virus HIV juga memiliki gen RNA dan berusaha menduplikasi gen DNA yang dimiliki manusia. Pada proses ini, akan memungkinkan virus HIV memasuki inti sel-T dan bergabung dengan materi genetik selnya.
4. Integrasi, Pada tahap ini, virus HIV akan melepaskan dan memasukan DNA HIV ke dalam sel inang. Tanpa disadari saat sel berusaha memproduksi protein baru, sel tersebut akan menghasilkan dan membuat sel HIV yang baru.
5. Replikasi, Usai virus HIV menjadi 'bagian' dari sel darah putih atau limfosit, maka virus tersebut akan memanfaatkan sel-T sebagai alat untuk memproduksi lebih banyak lagi virus HIV.



Gambar 2.5 Siklus hidup HIV



6. Assembly, Pada tahap ini, virus HIV yang tanpa disadari telah diproduksi oleh sel CD4 akan pindah ke permukaan sel. Mereka kemudian berkumpul dengan berbagai virus lainnya yang belum matang atau masih dalam proses pertumbuhan. Ingat, virus HIV yang bisa menyerang sel tubuh lainnya adalah virus yang sudah dewasa.
7. Budding. Virus ini akan melepas enzim yang dimiliki virus HIV. Virus yang sudah matang atau dewasa, kemudian akan menjangkiti atau menularkannya pada sel CD4 lainnya.

Pengobatan antiretroviral lini pertama menggunakan kombinasi regimen obat *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) dan *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI). Terapi antiretroviral dengan kepatuhan buruk dapat menyebabkan virus bermutasi sehingga resisten terhadap obat antiretroviral. Mekanisme mutasi pada NRTI dapat berupa mutasi diskriminatori dan mutasi *unblocking primer*. Mutasi diskriminatori terjadi ketika *Reverse Transcriptase* virus dapat membedakan antara rantai terminator dideoksi-NRTI dan dNTPs dari sel sehingga mencegah NRTI bergabung dengan DNA virus. Pada mutasi *unblocking primer* atau mutasi analog *Timidin (Thymidine Analogue Mutations/TAM)*, terjadi pemotongan fosforilitik dari NRTI-trifosfat dari virus (Clutter et al., 2016).

Resistensi mutasi NRTI yang paling umum adalah M184V/I yaitu mutasi level tinggi (lebih dari 200 kali) menurunkan suseptibilitas sistosin analog NRTI lamivudin (3TC) dan emtricitabine (FTC), dan juga menyebabkan mutasi level rendah pada obat jenis abacavir (ABC). Mutasi M184I sering muncul sebelum M184V pada pengobatan menggunakan regimen *lamivudin* atau *emtricitabine* dimana berdasarkan studi pada sebagian besar pasien HIV dalam beberapa minggu mutasi M184V akan dominan dibandingkan M184I. Mutasi diskriminatori lainnya yang terjadi adalah K65R, K70E/G/Q, L74V/I, Y115F, dan Q151M (Etta 17; Wensing et al., 2019).



Contoh mutasi TAM di antaranya M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y and K219Q/E. Mutasi TAM selektif pada *zidovudin* (ZDV) dan *stavudin* (d4T), namun juga menyebabkan resistensi level rendah pada *tenofovir disoproxil fumarate* (TDF) dan *abacavir* (ABC). Mutasi TAM dibedakan menjadi TAM tipe I dan TAM tipe II. TAM tipe I menyebabkan resistensi level tinggi terhadap TDF dan ABC dibandingkan TAM tipe II. Keberadaan 3 buah TAM tipe I menyebabkan respon klinis yang parah terhadap ODHIV yang minum regimen TDF dan ABC. TAM tipe I di antaranya M41L, L210W dan T215Y, sedangkan TAM tipe II mencakup D67N, K70R, T215F and K219Q/E.

Resistensi level tinggi terhadap NNRTI sebagian besar terjadi karena ada penurunan suseptibilitas pada dua atau lebih NNRTI, atau karena hambatan genetik yang rendah terhadap resistensi NNRTI memungkinkan muncul beberapa garis keturunan virus yang resisten terhadap NNRTI. Mutasi NNRTI yang paling umum adalah L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, Y188C/H/L, G190A/S/E, dan M230L yang menyebabkan resistensi level menengah dan tinggi terhadap *nevirapine* (NVP), sedangkan mutasi Y181C/I/V menyebabkan resistensi level menengah dan tinggi pada *efavirenz* (EFV). Mutasi K103N/S, V106A/M, Y188C/H, dan G190A/S juga menyebabkan resistensi pada *etravirine* (ETR) dan *rilpivirine* (RPV). Mutasi lainnya yang umum terjadi adalah E138K/G/Q/A pada ODHIV yang terapi dengan regimen RPV. *Etravirine* memiliki penghalang genetik yang besar untuk terjadi resistensi sehingga sering digunakan sebagai pengganti NNRTI pada ODHIV yang mengalami kegagalan terapi lini pertama.

Protease Inhibitor (PI) yang sering digunakan adalah *Boosted lopinavir* (LPV/r), *boosted atazanavir* (ATV/r), dan *darunavir* (DRV/r). LPV/r and DRV/r memiliki penghalang genetik yang besar untuk resisten pada

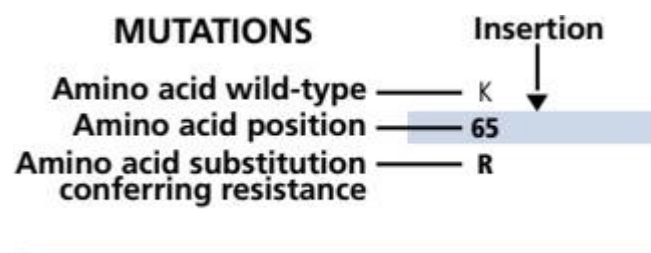
Drug Resistant Mutation (DRM) dan efektif mempertahankan terhadap virus pada ODHIV dengan regimen antiretroviral yang anakan. Mutasi resisten pada PI yang pernah dilaporkan yaitu



V32I, G48V/M, I50V/L, V82A/T/L/F/S/C/M, dan I84V/A/C yang berkaitan dengan suseptibilitas pada celah substrate. Selain itu juga mutasi pada lipatan enzim yaitu M46I/L dan I54V/M/L/T/S/A, dan mutasi yang terjadi pada bagian inti enzim yaitu L33F, L76V, dan N88S.

5. Informasi terkini tentang Mutasi Resistensi Obat pada HIV-1

Besarnya penurunan kerentanan yang disebabkan oleh mutasi resistensi obat sangat bervariasi, dan dimodulasi oleh konteks genetik dari urutan HIV di mana mutasi terjadi. Terlepas dari kenyataan bahwa mutasi menghasilkan spektrum derajat resistensi, mutasi telah ditetapkan secara mayor (dicetak tebal) atau minor (tidak dicetak tebal). Hal ini dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2.6 Posisi asam amino, tipe liar, resistensi yang memberikan mutasi, dan indikasi penyisipan mutasi (Wensing et al., 2019).

Mutasi mayor cenderung terjadi lebih awal selama kegagalan pengobatan dan umumnya memberikan pengurangan kerentanan yang lebih besar. Mutasi minor cenderung bertambah setelah munculnya mutasi mayor, memberikan beberapa resistensi tambahan, dapat terjadi serta polimorfisme pada virus tipe liar, dan dalam beberapa kasus tidak mengurangi kerentanan tetapi mengembalikan kebugaran replikasi ke virus dengan mutasi resistensi yang mengganggu kebugaran. Secara umum, mutasi besar harus menimbulkan kekhawatiran bahwa obatnya sebagian dikompromikan; mutasi kecil sendiri mungkin tidak menimbulkan kekhawatiran seperti itu, tetapi harus menambah kekhawatiran dengan adanya mutasi lain.



International Antiviral Society–USA (IAS-USA) mengumumkan data baru tentang resistensi obat HIV untuk mempertahankan daftar mutasi terkini yang terkait dengan resistensi klinis terhadap HIV-1 (Wensing et al., 2019). Daftar ini mencakup mutasi yang mungkin berkontribusi pada penurunan respons virologi terhadap suatu obat. Dalam pembaruan ini, terdapat beberapa catatan penting:

- a. 2 *integrase strand transfer inhibitor* (InSTI), *bictegravir* dan *cabotegravir*, dan *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), *doravirine*, ditambahkan ke Gambar.
- b. *Bictegravir* (sebelumnya GS-9883) telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) pada Februari 2018 sebagai bagian dari kombinasi dosis tetap *bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide* untuk pengobatan orang yang terinfeksi HIV, orang yang gagal pengobatan atau untuk menggantikan rejimen antiretroviral pada mereka yang ditekan secara virologi (HIV-1 RNA di bawah 50) pada rejimen antiretroviral yang stabil selama minimal 3 bulan tanpa riwayat kegagalan pengobatan dan tidak ada substitusi yang diketahui terkait dengan resistensi terhadap masing-masing komponen tetap -kombinasi dosis 2.
- c. *Cabotegravir* (sebelumnya S/GSK-1265744) adalah obat investigasi yang telah diajukan untuk persetujuan di FDA sebagai bagian dari dosis tetap, kombinasi jangka panjang dari *cabotegravir/rilpivirine* untuk pengobatan infeksi HIV pada orang dewasa yang secara virologis ditekan dan tidak memiliki ketahanan terhadap komponen individu dari kombinasi (Margolis et al., 2017).
- d. *Doravirine* (sebelumnya MK-1439) disetujui oleh FDA pada Agustus 2018 untuk pengobatan orang yang terinfeksi HIV dan belum pernah menggunakan pengobatan dalam kombinasi dengan obat iretroviral lainnya (Doravirine, 2018).



- e. Beberapa perubahan dibuat untuk obat-obatan yang sudah ada di Gambar. Pada batang *lopinavir/ritonavir*, mutasi pada posisi 50, 54, dan 84 diubah menjadi huruf tebal untuk menunjukkan pengenalan sebagai mutasi mayor daripada mutasi minor (Hermans et al., 2019; Lam & Parkin, 2003; Rhee et al., 2010). Mutasi G118R ditambahkan ke batang untuk *dolutegravir* InSTI (Quashie et al., 2013; Smith et al., 2018).
- f. Untuk obat antiretroviral yang tidak lagi direkomendasikan, batang tercantum di bagian bawah kelas dan diarsir dengan warna abu-abu.

Tabel 2.3 Daftar Asam amino dan singkatannya

Asam amino	Singkatan
Alanine	A
Cysteine	C
Aspartate	D
Glutamate	E
Phenylalanine	F
Glycine	G
Histidine	H
Isoleucine	I
Lysine	K
Leucine	L
Methionine	M
Asparagine	N
Proline	P
Glutamine	Q
Arginine	R
Serine	S
Threonine	T
Valine	V
Tryptophan	W
Tryosine	Y

Sumber: Wensing et al, 2019

Tabel 2.3 memberikan daftar asam amino dan singkatan yang digunakan. Obat-obatan yang telah disetujui oleh *US Food and Drug Administration* dan umumnya direkomendasikan, serta obat apa pun tersedia dalam program akses yang diperluas disertakan dalam urutan abjad berdasarkan kelas obat). Obat-obatan



yang tidak lagi direkomendasikan dicantumkan di bagian bawah kelas dan diarsir dengan warna abu-abu. Catatan pengguna memberikan informasi tambahan.

Mutasi yang terdaftar adalah yang telah diidentifikasi oleh 1 atau lebih dari kriteria berikut:

- a. eksperimen pasase in vitro atau validasi kontribusi resistensi dengan menggunakan mutagenesis terarah-situs;
- b. uji kepekaan isolat laboratorium atau klinis;
- c. urutan nukleotida virus dari pasien yang obatnya gagal;
- d. studi hubungan antara genotipe pada awal dan tanggapan virologi pada pasien yang terpajan obat.

Pengembangan obat yang lebih baru disetujui yang tidak dapat diuji sebagai monoterapi menghalangi penilaian dampak resistensi pada aktivitas antiretroviral yang tidak secara serius dikacaukan oleh aktivitas komponen obat lain dalam rejimen latar belakang. Pembaca didorong untuk berkonsultasi dengan literatur dan ahli di bidangnya untuk klarifikasi atau informasi lebih lanjut tentang mutasi spesifik dan dampak klinisnya. Polimorfisme yang terkait dengan gangguan tanggapan pengobatan yang terjadi pada virus tipe liar tidak boleh digunakan dalam analisis epidemiologi untuk mengidentifikasi resistensi obat HIV-1 yang ditularkan. Akibatnya, hanya beberapa mutasi resistensi yang digambarkan dapat digunakan untuk mengidentifikasi resistensi obat yang ditularkan (Pingen et al., 2011; Wensing et al., 2019).

Dalam konteks pengambilan keputusan klinis mengenai terapi antiretroviral, evaluasi hasil tes genotip HIV-1 meliputi: (1) menilai apakah pola atau tidak adanya pola pada mutasi konsisten dengan riwayat terapi antiretroviral pasien; (2) mengakui bahwa dengan tidak ada pengobatan obat saat ini yang memberikan tekanan seleksi, resisten mungkin ada pada tingkat di bawah batas deteksi tes analitis sampel yang disimpan, dikumpulkan di bawah tekanan



seleksi, dapat berguna dalam pengaturan ini) ; dan (3) mengakui bahwa kegagalan virologi dari rejimen lini pertama biasanya melibatkan isolat HIV-1 yang resistan terhadap hanya 1 atau 2 obat dalam rejimen tersebut. Dalam pengaturan ini, resistensi muncul paling sering terhadap *lamivudine* atau *emtricitabine*, inhibitor *reverse transcriptase analog nonnukleosida*, atau InSTI generasi pertama (*elvitegravir*, *raltegravir*).

Tidak adanya resistensi virus yang terdeteksi setelah kegagalan pengobatan dapat disebabkan oleh kombinasi dari faktor-faktor berikut: adanya populasi virus minoritas yang resistan terhadap obat, interval yang berkepanjangan antara waktu penghentian obat antiretroviral dan pengujian genotip, ketidakpatuhan terhadap pengobatan, kesalahan laboratorium, kurangnya pengetahuan saat ini tentang hubungan mutasi tertentu dengan resistensi obat, terjadinya mutasi yang relevan di luar wilayah yang ditargetkan oleh uji resistensi rutin, interaksi obat-obat yang mengarah ke tingkat obat subterapeutik dan kemungkinan masalah kompartemen, yang menunjukkan bahwa obat mungkin tidak mencapai optimal dalam reservoir seluler atau jaringan tertentu.

Lokasi mutasi resistensi obat terdiri dari (Wensing et al., 2019):

a. Mutasi Pada Gen Transkriptase Terbalik Berhubungan Dengan Resistensi Terhadap *Inhibitor Transkriptase Terbalik*, meliputi:

1) *Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors* (nRTI) yakni *Multi-nRTI Resistance*, *Abacavir*, *Emtricitabine*, *Lamivudine*, *Tenofovir*, *Zidovudine*, *Didanosine*, *Stavudine*.

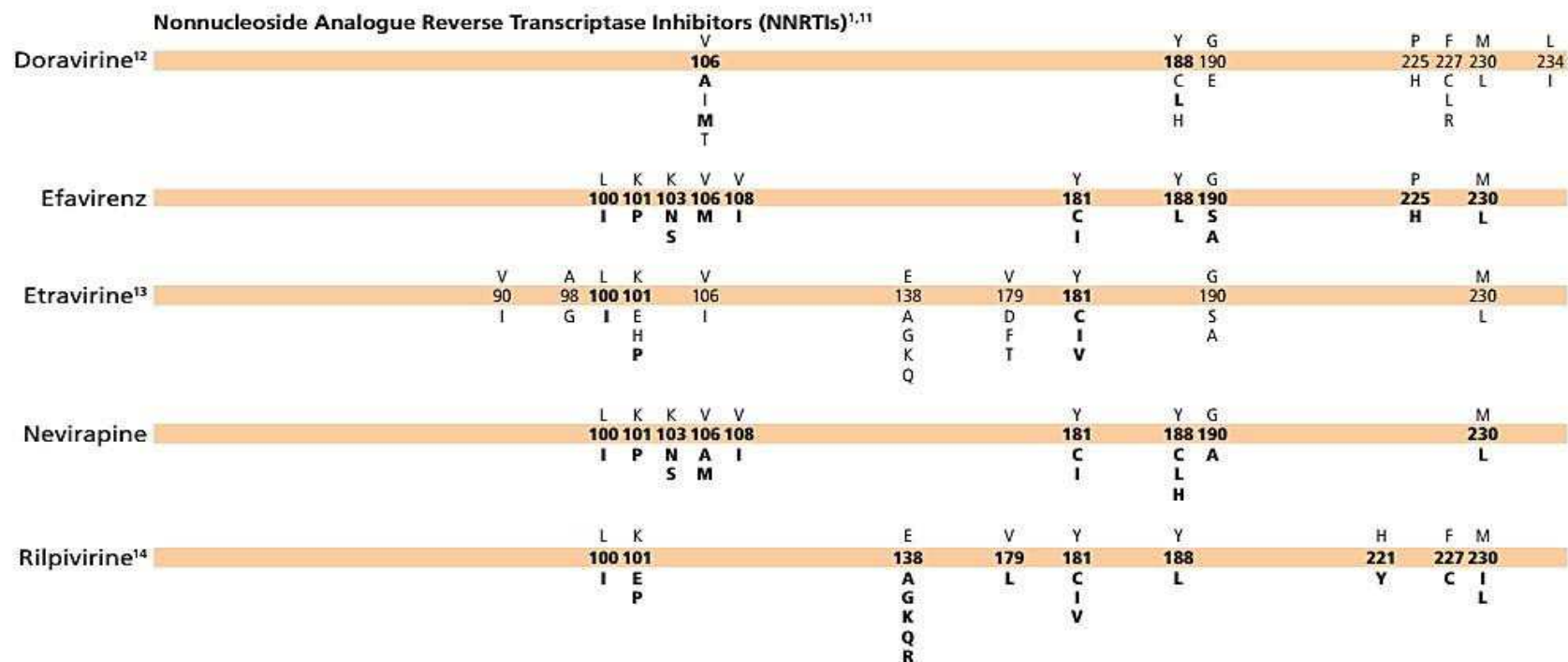
2) *Nonnucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTI) yakni *Doravirine*, *Efavirenz*, *Etravirine*, *Nevirapine*, *Rilpivirine*

tasi Pada Gen Protease Yang Terkait Dengan Resistensi terhadap *Inhibitor Protease* (PIs)



- c. Mutasi Pada Gen Envelope Berhubungan Dengan Resistensi Terhadap Inhibitor Masuk
- d. Mutasi Pada Gen Integrase Yang Terkait Dengan Resistensi Terhadap Inhibitor Transfer Strand Integrase





Gambar 2.7 Lokasi mutasi resistensi ARV untuk NRTI dan NNRTI (Wensing et al., 2022)



Penjelasan gambar 2.7 disesuaikan dengan user notes (penomoran) yang ada pada setiap jenis obat. Penjelasan yang diuraikan pada bab ini khusus membahas obat ARV lini-1 pada golongan NRTI dan NNRTI. Dapat disimak sebagai berikut (Wensing et al., 2022):

1. Mutasi pada domain C-terminal reverse transcriptase (asam amino 293-560) di luar wilayah yang digambarkan pada Bar Gambar dapat berkontribusi pada nukleosida (atau nukleotida) analog *nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI) resistensi obat HIV-1. Beberapa mutasi nRTI, seperti T215Y dan H208Y, dapat menyebabkan hipersensitivitas virus NNRTI, termasuk *etravirine* (Picchio et al., 2008), pada individu yang diobati dengan nRTI. Adanya mutasi ini dapat meningkatkan tanggapan virologi berikutnya terhadap rejimen yang mengandung NNRTI (*nevirapine* atau *efavirenz*) pada individu yang belum pernah menggunakan NNRTI, meskipun tidak ada data klinis untuk peningkatan tanggapan terhadap *etravirine* pada individu yang berpengalaman dengan NNRTI. Tidak ada bukti penggunaan *efavirenz*, *nevirapine*, atau *rilpivirine* pada pasien dengan resistansi NNRTI.
2. *Doravirine* aktif in vitro terhadap varian yang mengandung mutasi NNRTI umum K103N, E138K, Y181C, dan G190A. *Doravirine* enyeksi mutasi pada posisi 106, 108, 227, dan 234, dengan bih dari 1 mutasi biasanya diperlukan untuk tingkat resistensi



yang substansial. Mutasi V106A, Y188L, dan M230L dikaitkan dengan penurunan kerentanan 10 kali lipat atau lebih besar terhadap *doravirine*. V106A dan Y188L juga telah dipilih secara *in vivo*. Dalam 1 isolat klinis, G190E dikaitkan dengan penurunan kerentanan sekitar 20 kali lipat terhadap *doravirine*. Selanjutnya, mutan ganda dan rangkap tiga V106A dan F227L; V106A dan L234I; V106A dan F227L dan L234I; dan V106A dan 190A dan F227L, semuanya terkait dengan resistensi substansial terhadap *doravirine*.

3. Resistensi terhadap *etravirine* telah dipelajari secara ekstensif hanya dalam konteks pemberian bersama dengan *darunavir* yang dikuatkan dengan *ritonavir*. Di sana, mutasi yang terkait dengan hasil virologi dinilai dan bobot relatifnya (atau besarnya dampak) ditetapkan. Selain itu, nilai *cut off* fenotipik dihitung, dan penilaian korelasi genotipe dan fenotipe dari database klinis besar telah menentukan kepentingan relatif dari berbagai mutasi. Dua pendekatan ini sesuai untuk untuk jumlah yang banyak, tetapi tidak pada semua mutasi dan bobot. Mutasi tunggal L100I, K101P, dan Y181C/I/V memiliki bobot relatif yang tinggi sehubungan dengan penurunan kerentanan dan penurunan respons klinis dibandingkan dengan mutasi lainnya. Kehadiran K103N saja tidak mempengaruhi respon *etravirine*. Akumulasi beberapa mutasi menghasilkan



penurunan kerentanan dan respons virologi yang lebih besar daripada mutasi tunggal.

4. Lima belas mutasi telah dikaitkan dengan penurunan kerentanan terhadap *rilpivirine* (K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, H221Y, F227C, dan M230I/L). Mutasi ke-16, Y188L, mengurangi kerentanan *rilpivirine* 6 kali lipat. Mutasi K101P dan Y181I/V mengurangi kerentanan *rilpivirine* masing-masing sekitar 50 kali lipat dan 15 kali lipat, tetapi tidak umum diamati pada pasien yang menerima *rilpivirine*. Mutasi pada posisi 138 (terutama E138A) dapat terjadi sebagai polimorfisme alami, terutama pada virus subtype non-B. Mutasi K101E, E138K, dan Y181C, yang masing-masing mengurangi kerentanan *rilpivirine* 2,5 kali lipat menjadi 3 kali lipat, umumnya terjadi pada pasien yang menerima *rilpivirine*. E138K dan pada tingkat lebih rendah K101E biasanya terjadi dalam kombinasi dengan mutasi terkait resistensi nRTI M184I, yang saja tidak mengurangi kerentanan *rilpivirine*. Ketika M184I dikombinasikan dengan E138K atau K101E, kerentanan *rilpivirine* berkurang masing-masing sekitar 7 kali lipat dan 4,5 kali lipat. Kombinasi mutasi terkait transkriptase terbalik L100I plus K103N/S dan L100I plus K103R plus V179D sangat terkait dengan penurunan kerentanan terhadap *rilpivirine*. Namun, untuk isolat

yang menyimpan K103N/R/S atau V179D sebagai mutasi tunggal, tidak ada pengurangan kerentanan yang terdeteksi.



B. Tinjauan tentang respon pengobatan

WHO menetapkan respon pengobatan ARV menjadi 3 yakni respon klinik, respon imunologis dan respon virologis (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana HIV, 2019; WHO, 2010). *Viral Load* (VL) menjadi indikator respon virologis dan jumlah CD4 menjadi indikator respon imunologis sebagai penanda penting untuk menilai respon pengobatan dan pemulihan kekebalan pada pasien yang menjalani terapi ARV. WHO merekomendasikan bahwa tes VL dan atau CD4 jika tersedia harus dilakukan sebelum ART, pada 6 dan 12 bulan setelah memulai ART dan kemudian setidaknya setiap 12 bulan setelah pasien menjadi stabil pada ART (Rodger et al., 2016). Hal ini untuk memungkinkan tenaga medis mengkonfirmasi dugaan kegagalan pengobatan yang terdeteksi secara klinis dan untuk memberikan intervensi yang diperlukan seperti dukungan kepatuhan dan penggantian rejimen ART. Adapun uraian tentang respon pengobatan sebagai berikut:

1. Respon klinis

Respon klinis adalah terjadinya perubahan klinis pasien HIV seperti peningkatan berat badan atau perbaikan infeksi oportunistik (IO) setelah pemberian ARV (Karyadi, 2017). Berikut daftar IO yang sering dialami ODHIV beserta tampilan klinis dan diagnosisnya:

Tabel 2.4 Daftar infeksi oportunistik

Infeksi oportunistik	Tampilan klinis	Diagnosis
Pneumoniaa Pneumocystis jiroveci	Batuk kering Sesak nafas Demam	Kelainan pada foto toraks dengan infiltrat intersisial



No.	Infeksi oportunistik	Tampilan klinis	Diagnosis
	(PCP)	Keringat malam Subakut sampai 1 - 2 bulan	bilateral
2	Kandidiasis	Kandidiasis oral: Bercak putih di selaput mukosa disertai eritema di rongga mulut	Tampilan klinis yang khas pada pemeriksaan fisik Pada sediaan KOH mikroskopis ditemukan pseudohifa
		Kandidiasis esofageal: Disfagi Disertai rasa nyeri terbakar di dada	Tampilan klinis khas dan memberikan respon baik setelah di terapi Bila memungkinkan dapat dilakukan endoskopi
3	Kriptokokosis	Nyeri kepala belakang, tanda meningeal, fotofobia, kaku kuduk atau tekanan intrakranial meningkat Demam Perubahan kesadaran Penyakit yang diseminasi memberikan tanda lesi papulonekrotik menyerupai moluskum kontagi-osum disertai demam dan infiltrat di paru	Peningkatan tekanan intrakranial pada punksi lumbal Protein di cairan serebrospinal Dapat ditemukan organisme dalam CSP atau lesi kulit dengan sediaan pengecatan tinta India di bawah mikroskop
4	Toksoplasmosis serebral	Sakit kepala Pusing Demam Defisit neurologis fokal Kejang	Defisit neurologis fokal CT scan kepala Respon terhadap terapi presumtif dapat menyokong diagnosis
	Herpes	Sekelompok vesikel	Gambaran klinis



No.	Infeksi oportunistik	Tampilan klinis	Diagnosis
	simpleks	berair biasanya di daerah genital atau sekitar mulut Dapat menjadi sistemik seperti esofagitis, ensefalitis	khas
6	Herpes zoster	Sekelompok vesikel berair terasa sangat nyeri di sepanjang dermatom. Dapat menyerang mata	Gambaran klinis khas
7	Tuberkulosis	TB Paru Batuk, demam, berat badan berkurang, cepat lelah	Pemeriksaan dahak SPS untuk mencari BTA Foto toraks: Gambaran paru yang klasik: Kavitas di lobus atas Gambaran paru yang atipik: Infiltrat intersisial bilateral Efusi pleura: periksa BTA pada punksi pleura
8	Mycobacterium Avium Complex (MAC)	Demam berulang kali, berat badan menurun, cepat lelah	Isolasi organisme dari darah atau tempat lain Anemia yang tidak diketahui sebabnya
9	Kriptosporidiosis	Diare kronis Kram perut dan muntah Nyeri perut kanan atas	Sediaan feses dengan pengecatan BTA

Sumber: (Kemenkes, 2012)



2. Respon imunologis

Respon imunologis adalah terjadinya perubahan jumlah limfosit CD4 menuju perbaikan, yaitu naik lebih tinggi dibandingkan awal pengobatan setelah pemberian ARV (Karyadi, 2017). Respon imunologis dinilai dari jumlah CD4 (pemulihan CD4+) yang pada pasien HIV jika tanpa terapi, tingkat penurunan rata-rata sel CD4/ μ l ("kemiringan CD4") diperkirakan 50 sel per tahun (Misgena, 2011). Pemulihan CD4+ setelah ART disebabkan oleh redistribusi sel dari jaringan, regenerasi sel T gagal, atau karena pengurangan kematian sel yang dimediasi oleh aktivasi imun (apoptosis) (Kaufmann et al., 2005), terjadi sebagai proses dua fase: fase dua bulan memakai ART, terjadi peningkatan cepat sel CD4+; dan pada fase kedua bulan ketiga dan seterusnya dengan ART, peningkatan jumlah CD4+ melambat tetapi tetap ada seiring waktu (Rhee et al., 2010).

Secara keseluruhan, bentuk jangka panjang jumlah CD4+ setelah ART tergantung pada jumlah CD4+ awal, kontrol replikasi virus dari waktu ke waktu, stadium penyakit pada awal, durasi pengobatan (Egger et al., 2009), serta pada faktor pasien awal termasuk tingkat RNA HIV yang lebih tinggi, komorbiditas, adanya virus yang resistan terhadap obat, farmakokinetik suboptimal, dan potensi rejimen ARV (17). Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai nilai normal jumlah CD4+ berkisar dua sampai delapan tahun (Fleury et al., 2000; Malincarne et al.,



Pemulihan CD4+ pada fase pertama setelah dua bulan ART terjadi pemulihan sel CD4+ yang cepat terutama karena pelepasan sel-sel yang diasingkan dalam jaringan tubuh; sedangkan dari bulan ketiga dan seterusnya (fase kedua), laju pemulihan CD4+ lambat dan berbagai faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan jumlah sel termasuk regenerasi sel-sel baru dari sumsum tulang, dan pengurangan kematian sel terprogram (Kaufmann et al., 2005).

Selain itu, meskipun tingkat pemulihan CD4+ tergantung pada beberapa faktor termasuk jumlah CD4+ awal, kontrol replikasi virus dari waktu ke waktu, stadium penyakit pada awal, durasi pengobatan (Boyd, 2010; Egger et al., 2009), waktu yang dibutuhkan sel CD4+ untuk mencapai nilai normal berkisar dari dua sampai delapan tahun (Fleury et al., 2000; Malincarne et al., 2008). Namun, fakta bahwa ada penurunan yang signifikan dalam frekuensi Infeksi Oportunitik (IO) dalam morbiditas dan mortalitas, terlepas dari tingkat pemulihan yang lambat serta jumlah absolut sel CD4+ yang rendah setelah ART.

Berdasarkan pengamatan bahwa sedikit perbaikan respon CD4+ terjadi pada 5-27% pasien yang memakai ART (Aiuti & Mezzaroma, 2006; Benveniste et al., 2005; Marziali et al., 2006), di mana faktor risikonya termasuk tingkat penurunan CD4+ dan VL, usia tua, koinfeksi, obat-obatan, aktivasi imun (Boyd, 2010), dan apoptosis (Eggena et al.,

, ada dua tantangan utama yang belum terselesaikan: a) tidak ada pemahaman yang jelas tentang bagaimana menilai kegagalan



imunologi sehubungan dengan durasi waktu setelah memulai ART, dan risiko klinis serta kemungkinan pengobatan untuk kegagalan imunologis (Gazzola et al., 2009); dan b) tidak adanya nilai batas yang ditentukan untuk menentukan kegagalan imunologis.

Lebih lanjut, parameter klinis dan imunologis direkomendasikan sebagai proxy untuk tes VL dalam mengevaluasi respon ART (WHO, 2009), terjadinya morbiditas yang lebih tinggi, mortalitas dan profil resistensi yang kompleks di rangkaian pengujian VL (S. Gupta et al., 2011), yang dapat disebabkan oleh sensitivitas yang buruk (20% -33%), dan spesifisitas (86% -90%), penanda imunologis untuk mengidentifikasi kegagalan virologi (Kantor et al., 2015).

Pemulihan kekebalan lengkap setelah ART menunjukkan sedikit perbaikan dalam jumlah CD4+ pada 5-27% pasien yang memakai ART yang mencapai penekanan RNA HIV-1 plasma (Aiuti & Mezzaroma, 2006; Benveniste et al., 2005; Marziali et al., 2006) dan memiliki implikasi klinis. Faktor risiko kegagalan imunologis atau pemulihan kekebalan yang tidak lengkap termasuk tingkat penurunan CD4+ sebelum dan pada saat memulai pengobatan (semakin curam penurunan semakin curam), tingkat penurunan viral load, usia tua, koinfeksi (misalnya HCV, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2), obat-obatan (ZDV, TDF+DDI), dan aktivasi imun persisten (Boyd, 2010). Namun, yang lain



orkan tidak ada perbedaan dalam tanggapan imunologi terkait an viral load pada awal, faktor risiko HIV, jenis kelamin, koinfeksi

HCV dan rejimen ART (Malincarne et al., 2008). Efek mielosupresif obat ARV (misalnya ZDV) (Huttner et al., 2007), involusi timus terkait usia tua, dan kematian sel abnormal (apoptosis) terjadi karena aktivasi kekebalan yang lebih tinggi terkait dengan latar belakang risiko infeksi endemik yang lebih tinggi (Eggena et al., 2005).

3. Respon virologis

Respon virologis adalah menurunnya jumlah virus dalam darah setelah pemberian ARV (Karyadi, 2017). Target yang ingin dicapai dalam keberhasilan virologis adalah tercapainya jumlah virus serendah mungkin atau di bawah batas deteksi yang dikenal sebagai jumlah virus tak terdeteksi (*undetectable viral load*) (Dybul et al., 2002; Kemenkes, 2015). Tingkat Viral load (VL) merupakan indikator yang sangat baik untuk menilai tingkat replikasi virus dalam sistem kekebalan, perkembangan menjadi AIDS, morbiditas, mortalitas, dan penularan HIV. Tingkat VL juga memprediksi keberhasilan/kegagalan pengobatan lebih cepat daripada jumlah CD4+ dan juga menyelesaikan tanggapan klinisimunologis yang belum pasti, sehingga merupakan alat yang penting. Untuk melindungi rejimen lini pertama dan kedua dari penggantian yang tidak perlu maka pengukuran VL telah dianggap sebagai standar emas untuk memantau pasien yang menggunakan ART (Nicastri et al., 2005). Namun, kadar CD4+ yang mengukur

tan sistem kekebalan adalah biomarker yang terbaik untuk menentukan kapan memulai pengobatan, tes VL kurang diperlukan



sebelum memulai ART karena jarang menginformasikan kapan harus mulai ART (WHO, 2009).

Meskipun tidak selalu benar, perubahan minimum VL setelah pengobatan yang dianggap signifikan secara statistik (2 standar deviasi) adalah tiga kali lipat atau perubahan 0,5 log₁₀ salinan/ml (Infection, 2004). Oleh karena itu, respon virologi telah dilaporkan menurun pada minggu ke-72 dan menghilang setelah 96 minggu pengobatan (Molina-Pinelo et al., 2005). Telah diamati juga bahwa 75-90,7% pasien yang gagal pengobatan mencapai viral load tidak terdeteksi pada 12 bulan ART, sementara itu berkurang menjadi 72% setelah 24 bulan. Proporsi pasien gagal pengobatan dengan peningkatan virus adalah 9,4% setelah satu tahun, dan 20,1-20,6% setelah 2 tahun, sementara itu adalah 35,7-40,1% setelah 2 tahun pasien pra-perawatan (Ahoua et al., 2009; Scherrer et al., 2009).

Faktor risiko kegagalan virologi termasuk jenis kelamin (walaupun laporannya kontroversial) (Geretti et al., 2008), usia tua, kepatuhan yang buruk, paparan ART sebelumnya, jumlah CD4+ garis dasar yang lebih rendah, IO, TB setelah ART, VL yang lebih rendah persisten, sel CD4+ yang tidak mencukupi keuntungan, gejala klinis, berat badan lebih rendah dari baseline, dan munculnya virus yang resistan terhadap obat (Ferradini et al., 2007; Rougemont et al., 2009). Gejala

mauan dan kepatuhan yang buruk terhadap ART juga dilaporkan sebagai faktor risiko untuk konsentrasi plasma ARV yang rendah



(Kranzer et al., 2010), yang pada gilirannya menghasilkan respon virologi yang kurang optimal.

4. Respon imunovirologis

Selain respon imunologi dan virologi secara independen (Deeks et al., 2002; Misgena, 2011), respon yang sesuai/tidak sesuai merupakan tantangan lain selama ART. Meskipun frekuensi penanggap imunovirologis yang sesuai/tidak sesuai tergantung pada definisi (nilai batas) dari tanggapan imunologi dan virologi, ada tiga penanggap imunovirologi dalam praktik klinis: 1) *Concordant responders* (VL+/CD4+) (40-60%), 2) *Concordant non-responders* VL- /CD4-) (12-27,3%), dan 3) *disccordant responders* yang dibagi menjadi non-responder imunologis (kurangnya CD4 meningkat meskipun penekanan virus (VL+ /CD4-), (7% -48%), dan *immunological responders* (respons CD4+ baik tanpa adanya penekanan virus, VL-/CD4+) (5%-18%) (Jevtović et al., 2005; Kranzer et al., 2010; Nicastrì et al., 2005; Taiwo et al., 2009a).

Sementara hasil yang tidak sesuai memperumit interaksi antara tanggapan virologi dan jumlah CD4+ (Jevtović et al., 2005), dan menyebabkan lebih banyak tantangan bagi penyedia layanan kesehatan selama pengelolaan dan pemantauan pasien (Nicastrì et al., 2005), risiko perkembangan klinis dan kematian yang lebih tinggi

iti pada *disccordant responders* dibandingkan dengan *Concordant responders* (Taiwo et al., 2009b).



Mekanisme respon yang tidak sesuai (VL+ /CD4- , VL- /CD4+) tidak sepenuhnya dipahami. Di antara faktor risiko VL+/CD4- adalah jumlah CD4+ awal yang lebih rendah (50-100/ μ l), VL awal yang lebih tinggi (100.000 kopi/ml), ART yang terdiri dari tiga NRTI, penggunaan lamivudine (3TC)/zidovudine (ZDV), didanosine/tenofovir (DDI /TDF), kepatuhan yang buruk, usia lanjut, dan naif ARV. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap VL-/CD4+ termasuk penularan HIV secara seksual, tidak adanya perkembangan klinis, baseline CD4 yang lebih rendah, VL awal yang lebih tinggi, peningkatan virus tingkat rendah selama tahun pertama setelah mencapai VL tidak terdeteksi, usia yang lebih muda, rejimen pra-perawatan dan saquinavir, penggunaan 3TC/ZDV, ddl/3TC, atau ddl/stavudine, PI -(PI) berdasarkan rejimen, dan kepatuhan pengobatan (Molina-Pinelo et al., 2005; Taiwo et al., 2009b; Tuboi et al., 2007).

Bukti menunjukkan bahwa frekuensi dan faktor risiko untuk respon yang tidak sesuai terhadap ART di negara berkembang dan maju sebanding (Tuboi et al., 2007). Namun, penelitian tersebut berbeda dalam hal desain penelitian, kriteria inklusi/eksklusi, etnis, pengalaman ART, ukuran sampel, rejimen ARV, lama masa tindak lanjut, dan definisi, yang menghasilkan variasi hasil yang terkait dengan faktor-faktor yang terkait dengan tanggapan sumbang. Oleh karena itu, studi

tindak lanjut yang lebih lama sangat relevan untuk menilai pola serta cakupan jangka panjang dari respon pengobatan yang sesuai/tidak



sesuai serta hasil dan faktor risiko yang terkait dengan konteks pengaturan lokal (Misgena, 2011).

C. Tinjauan tentang kepatuhan pengobatan

Kepatuhan terhadap ART adalah prasyarat untuk memastikan keberhasilan virologi pada pasien HIV. Namun, kurangnya konsensus selama 4 dekade terakhir tentang konsep kepatuhan terhadap pengobatan dan juga metode yang berbeda untuk menganalisis konsep ini dalam uji klinis dan mencegah kuantifikasi praktis dari konsep ini atau metode koreksi yang efektif (Iacob et al., 2017).

1. Pengertian kepatuhan ARV

Definisi resmi yang pertama mengusulkan bahwa istilah "kepatuhan" dikaitkan dengan kemampuan pasien untuk mengikuti resep klinis. Selanjutnya, kesepakatan antara pemberi resep dan pasien menjadi semakin penting dan istilah kepatuhan diciptakan (Horne & Weinman, 1999). Definisi Horne tentang kepatuhan kemudian direvisi menjadi "sejauh mana perilaku seseorang—minum obat, mengikuti diet dan/atau melakukan perubahan gaya hidup, sesuai dengan rekomendasi yang disepakati dari penyedia layanan kesehatan (WHO, 2001).

Taksonomi baru tentang kepatuhan diperkenalkan pada tahun bersamaan dengan penerbitan "Konsensus Taksonomi Eropa dan nologi Kepatuhan Pasien". Terminologi baru ini merupakan hasil



dari penelitian selama 3 tahun yang dimulai oleh kelompok penelitian Eropa di bidang kepatuhan terhadap pengobatan dan diselesaikan melalui proyek *Ascertaining Barriers for Compliance* (ABC) (Andrzejczyk et al., 2012). Proyek ABC mempertimbangkan konsep kepatuhan serta faktor-faktor yang menurunkan kepatuhan terhadap pengobatan dan yang dapat diatasi dengan berbagai kebijakan. Menurut Vrijens (pemimpin proyek ABC) proyek tersebut mengidentifikasi 3 proses yang memerlukan analisis terpisah yakni:

“Kepatuhan terhadap pengobatan”, “Manajemen kepatuhan” dan “Ilmu yang terkait dengan kepatuhan” (Vrijens et al., 2012). Pada saat yang sama definisi kepatuhan telah diubah menjadi "proses di mana pasien meminum obat mereka sesuai resep." Konsep tersebut dianggap mencakup 3 fase yang berbeda yakni inisiasi, implementasi dan penghentian. Proses-proses ini dapat didefinisikan sebagai berikut:

- a. Inisiasi - "saat ketika pasien mengambil dosis pertama dari obat yang diresepkan"
- b. Penghentian - "saat di mana pasien berhenti minum obat yang diresepkan"
- c. Implementasi - "sejauh mana dosis aktual pasien sesuai dengan rejimen dosis yang ditentukan, dari inisiasi sampai dosis terakhir."

Kegigihan obat didefinisikan sebagai "lamanya waktu pada tangan sebelum penghentian" dianggap sebagai aspek penting dari kepatuhan. Konsep kepatuhan terhadap ART sangat penting untuk



pengobatan HIV. Ini juga merupakan hasil dari penyertaannya dalam "kaskade pengobatan HIV dan rangkaian perawatan", sebuah kerangka kerja yang dikembangkan mulai tahun 2013 terdiri dari lima langkah utama: "Diagnosis", "Keterkaitan dengan perawatan", "Retensi dalam perawatan", "Kepatuhan terhadap ART" dan "Penekanan virus" (Kay et al., 2016).

Kepatuhan pengobatan termasuk memulai pengobatan HIV, menepati semua janji medis, dan minum obat HIV setiap hari dan persis seperti yang ditentukan (Nih.gov, 2021). Untuk orang dengan HIV, kepatuhan pengobatan adalah kunci untuk tetap sehat. Kepatuhan pengobatan merupakan faktor kunci dalam mencapai keberhasilan pengobatan infeksi virus HIV (Karyadi, 2017). Kepatuhan (*adherence*) diartikan sebagai minum ARV sesuai dosis, tidak pernah lupa, tepat waktu, dan tidak pernah putus obat. Kepatuhan dalam meminum ARV sangat penting dalam menekan jumlah virus HIV dalam tubuh. Penekanan jumlah virus yang lama dan stabil bertujuan agar sistem imun tubuh tetap terjaga sehingga ODHIV mendapatkan kualitas hidup yang baik dan juga mencegah terjadinya kesakitan dan kematian (WHO, 2016)

2. Faktor yang mempengaruhi kepatuhan ARV



Dalam Kepmenkes RI (2019), kepatuhan pengobatan dilihat dari kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan, sesuai dengan yang

dianjurkan oleh petugas kesehatan. Untuk terapi ARV, kepatuhan yang tinggi sangat diperlukan untuk menurunkan replikasi virus dan memperbaiki kondisi klinis dan imunologis; menurunkan risiko timbulnya resistensi ARV; dan menurunkan risiko transmisi HIV. Salah satu yang perlu dilakukan adalah dukungan kepatuhan terhadap pengobatan, bukan selalu penggantian ke obat ARV alternatif. Berbagai faktor seperti akses pengobatan, obat ARV dan faktor individu mempengaruhi kepatuhan terhadap ARV. Faktor individu dapat berupa lupa minum obat, bepergian jauh, perubahan rutinitas, depresi atau penyakit lain, bosan minum obat, atau penggunaan alkohol dan zat adiktif. Faktor obat ARV meliputi efek samping, banyaknya obat yang diminum dan restriksi diet. Pendekatan khusus perlu diperhatikan pada populasi tertentu seperti perempuan hamil dan menyusui, remaja, bayi dan anak-anak, serta populasi kunci (LSL, PS, dan penasun) (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana HIV, 2019).

Ada 4 faktor utama yang dapat mempengaruhi berbagai fase yang terkait dengan kepatuhan ART (Iacob et al., 2017):

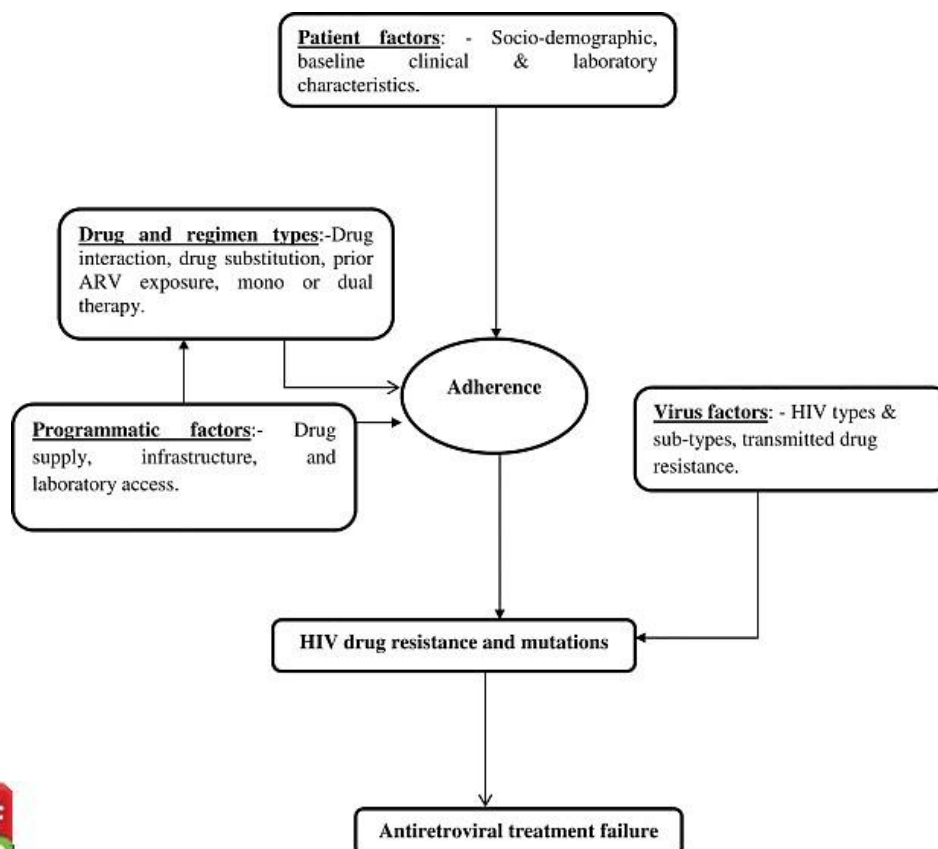
- a. Obat ARV yang dipilih, yang dapat menimbulkan berbagai efek samping dan berbagai pembatasan, yang pada akhirnya berdampak pada jadwal pasien dan kemungkinan minum obat lain yang diperlukan



ngabdian dokter termasuk waktu yang didedikasikan untuk
 iseling, informasi dan membangun hubungan saling percaya

- c. Pasien - dalam hal pemahaman pasien, kemauan untuk melawan HIV dan menerima ART beserta kelebihan dan kekurangannya
- d. Latar belakang sosial dan keluarga —mampu membujuk pasien untuk melanjutkan ART (dorongan, pengawasan) atau, sebaliknya, menolak atau mendiskriminasi pasien

Menyatukan 4 faktor kunci ini merupakan proses yang sangat sulit yang menjadi semakin sulit seiring berjalannya waktu. Dalam hal ini, kesulitan kepatuhan pasien HIV terhadap pengobatan kronis umum terjadi pada penyakit kronis lainnya seperti diabetes, penyakit jantung atau penyakit psikiatri.



ar 2.8 Faktor risiko dan prediktor pengobatan antiretroviral pada yang terinfeksi HIV (Babo YD, Alemie GA, Fentaye FW, 2017)

3. Mengukur kepatuhan pada pasien HIV

Metode yang digunakan untuk mengukur kepatuhan ARV bersifat dinamis. Dalam hal ini semua fase yang disebutkan sebelumnya (inisiasi, implementasi, dan penghentian) harus dipantau secara menyeluruh dalam jangka waktu yang lama. Menggunakan hanya satu metode atau mengukur hanya satu fase dalam periode waktu yang terbatas telah terbukti menghasilkan sesuatu yang bias (Mills et al., 2006). Namun demikian, karena berbagai metode pemantauan yang ada dan definisi yang berkembang dari konsep ini, saat ini tidak ada standar emas untuk mengukur tingkat kepatuhan. Oleh karena itu hasilnya sering berbeda tergantung pada metodologi yang dipilih. Tercantum di bawah ini adalah metode yang paling umum digunakan untuk memantau kepatuhan terhadap ART dalam uji klinis yang berbeda:

- a. Kepatuhan pengobatan yang dilaporkan sendiri adalah metode yang sederhana, meskipun dengan kelemahan melebih-lebihkan perilaku kepatuhan dibandingkan dengan metode penilaian lainnya (Wagner & Rabkin, 2000). Ini mempertahankan spesifisitas yang baik (yaitu, nilai prediksi positif) dan sensitivitas yang lemah (yaitu, nilai prediksi negatif). Namun, itu dianggap sebagai metode yang dapat diandalkan menurut meta-analisis pada 42 studi (Shi et al., 2010).



nggunaan kuesioner standar yaitu *Morisky Medication Adherence* a/e]] (MMAS) mendukung evaluasi tingkat kepatuhan yang lebih

baik serta kemungkinan untuk membuat perbandingan yang valid antara studi yang berbeda (Gokarn et al., 2012). Kuesioner lengkap mencakup rejimen ARV: dosis, interval antara dosis, rute pemberian, jumlah hari dengan pemberian yang salah, menghormati resep. Khususnya, jenis dan kompleksitas kuesioner dapat mempengaruhi hasil penelitian secara signifikan. Laporan diri tentang kepatuhan mungkin merupakan metode penelitian yang paling umum digunakan untuk mengukur kepatuhan pada pasien HIV. Implementasinya mudah, cepat, fleksibel dan murah serta masuk akal meskipun ada keterbatasan yang bisa muncul dari keyakinan akan berbagai jawaban (Stirratt et al., 2015). Selain itu, metode ini memiliki keuntungan dalam memperkirakan fase inisiasi dan implementasi dengan benar.

b. Data Apotek. Ketidakepatuhan dapat dianalisis secara objektif menggunakan catatan farmasi. Analisis data ini menawarkan perbandingan yang andal dan sebelumnya telah digunakan dalam berbagai studi utama (Grossberg & Gross, 2007; Haberer et al., 2017; Steiner et al., 1998; Wood et al., 2003). Namun penggunaan metode ini tidak memberikan hasil yang akurat tentang komitmen nyata pasien terhadap kepatuhan pengobatan.

c. *Medication Event Monitoring System* (MEMS) adalah sistem



nantauan elektronik yang melibatkan kotak pil nirkabel yang lacak tanggal dan waktu yang tepat setiap kali dibuka dan ditutup.

Teknik ini objektif dan lebih sensitif daripada laporan diri (Arnsten et al., 2001). Namun demikian, metode ini hanya berguna dalam rejimen di mana pasien membuka kotak sekali sehari dan tidak memadai jika rejimen tersebut memerlukan pemberian beberapa tablet dengan dosis yang sama (suatu aspek yang biasa ditemui di sebagian besar rejimen ART). Meskipun, saat ini sebagian besar digunakan sebagai metode eksperimental, jenis pemantauan kepatuhan ini dapat menjadi metode analisis yang disukai (Haberer et al., 2010).

- d. Pemantauan obat terapeutik bergantung pada analisis konsentrasi serum untuk berbagai ARV. Ini adalah metode yang mahal dan hasilnya perlu ditafsirkan sesuai dengan farmakokinetik berbagai obat (misalnya konsentrasi serum beberapa ARV seperti analog nukleosida, mungkin tidak mencerminkan konsentrasi obat intraseluler). Metode ini hanya cukup untuk menentukan kadar serum ARV yang baru diberikan dan tidak memberikan indikasi pada obat yang diberikan sebelumnya dan juga tidak membantu jika berbagai ARV telah dihentikan secara berkala sebelum pemberian saat ini. Khususnya, sebuah penelitian yang dilakukan pada 230 pasien yang diikuti selama 48 minggu menunjukkan prediktabilitas yang lebih baik untuk data isi ulang farmasi dan perangkat elektronik terhadap

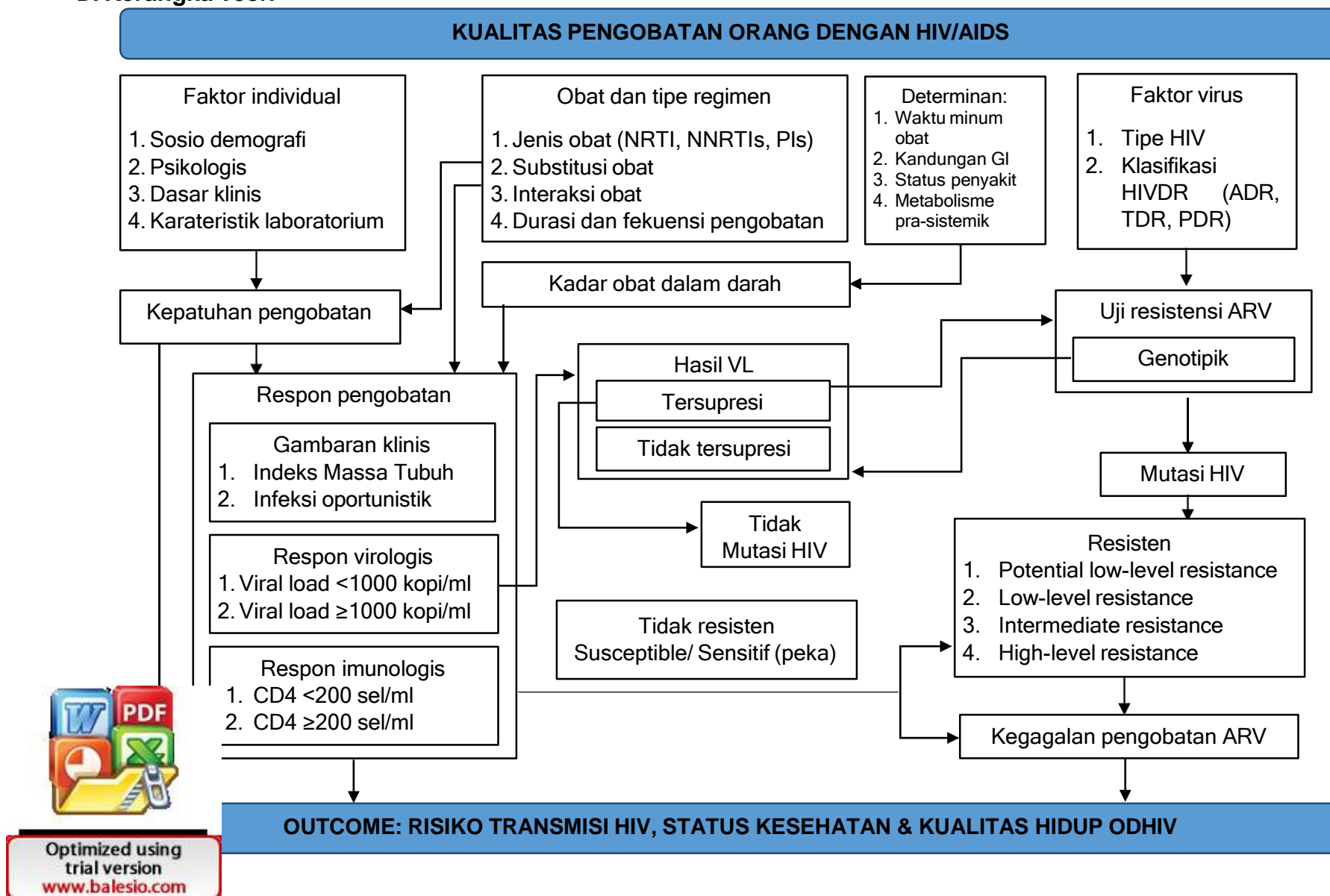
oran diri (Orrell et al., 2017). Pada catatan serupa, meta-analisis u-baru ini pada metode yang berbeda dan efektivitasnya



mengungkapkan keunggulan pemantauan elektronik dibandingkan dengan metode lain (Conn & Ruppap, 2017).

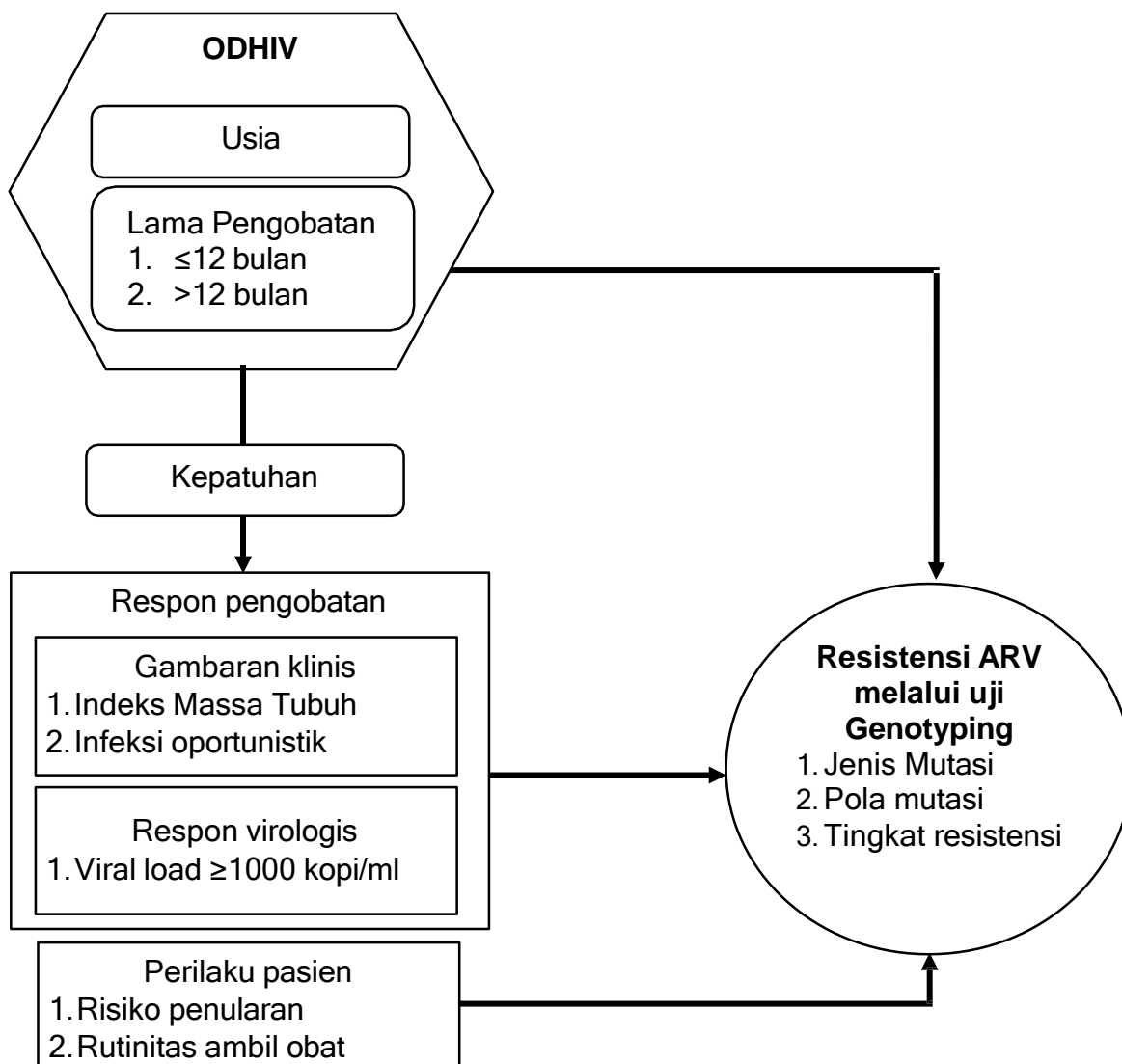


D. Kerangka Teori



Gambar 2.9 Kerangka teori (WHO, 2008; Mar, H.T, 2015; Babo YD, Alemie GA, Fentaye FW, 2017; Kazooba et al, 2017)

E. Kerangka Konsep



Keterangan:

▭ Variabel independen

○ Variabel dependen

▭ Variabel kontrol



Gambar 2.10 Kerangka konsep penelitian

F. Hipotesis

1. Terdapat korelasi yang sangat kuat antara gambaran klinis dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan
2. Terdapat korelasi yang sangat kuat antara respon virologis dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan
3. Terdapat korelasi yang sangat kuat antara perilaku pasien dengan resistensi ARV Lini-1 pada ODHIV dalam pengobatan ≤ 12 bulan dan > 12 bulan di Provinsi Sulawesi Selatan

G. Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Cara pengukuran	Kriteria pengukuran	Skala data
Variabel independen				
Respon pengobatan a. Gambaran klinis	Reaksi yang muncul setelah ODHIV mendapatkan terapi ARV yang ditandai dengan adanya gambaran klinis, respon imunologi dan respon virologis. Tanda yang terlihat secara fisik setelah ODHIV menjalani pengobatan ARV yang nampak pada indeks massa tubuh dan adanya infeksi oportunistik	Indeks massa tubuh diukur menggunakan timbangan berat badan dan pengukur tinggi badan	Indek massa tubuh (Kemenkes, 2009): 1. Kurus tingkat berat: $< 17,0$ 2. Kurus tingkat ringan : $17.0 - 18.4$ 3. Normal: $18,5 - 25.0$ 4. Gemuk tingkat ringan: $25.1-27.0$ 5. Gemuk Tingkat berat: > 27.0	Ordinal



Variabel	Definisi operasional	Cara pengukuran	Kriteria pengukuran	Skala data
		Infeksi oportunistik dilihat dari munculnya penyakit penyerta	1. Tidak terkendali: apabila ODHIV terdiagnosis >2 infeksi penyerta 2. Terkendali: Apabila ODHIV terdiagnosis ≤2 Infeksi penyerta	Nominal
b. Respon virology	Tanda yang terlihat dari nilai virology yang ditunjukkan oleh hasil pemeriksaan viral load yang dilakukan saat ODHIV mencapai pengobatan ≤12 dan >12 bulan	Lembar isian hasil pemeriksaan Viraload	Hasil pemeriksaan viraload terakhir	Rasio
Perilaku pasien	Tindakan ODHIV yang dapat meningkatkan risiko resistensi dilihat dari risiko penularan HIV dan rutinitas ambil obat	Kuisisioner yang menanyakan tentang penyebab ODHIV menderita HIV dan catatan pengambilan obat di faskes	Risiko penularan: 1. Homoseksual 2. Heteroseksual 3. Serodiskordan Rutinitas ambil obat: 1. Rutin apabila setiap bulan tepat waktu mengambil obat 2. Tidak teratur apabila pengambilan obat lewat dari waktu yang dijadwalkan	Ordinal
Variabel dependen				
Resistensi ARV	Terjadinya kekebalan terhadap obat ARV Lini 1 terdiri dari 2 NRTI (ZDV/TDF) dengan (3TC/FTC) dan 1 NNRTI (NVP/EFV) sehingga virus terus	Melalui pemeriksaan <i>genotyping</i> di laboratorium	1. Tidak mutasi/ tidak resisten: Susceptible/ Sensitif (peka) 2. Mutasi/ Resisten a. Low-level resistance b. Intermediate resistance c. High-level resistance	Nominal/ ordinal



Variabel	Definisi operasional	Cara pengukuran	Kriteria pengukuran	Skala data
	menggandakan diri (bereplikasi/ bermutasi)			
Variabel kontrol				
Kepatuhan pengobatan	Penggunaan terapi antiretroviral (ARV) yang dilakukan ODHIV sesuai dengan petunjuk minum obat mencakup kedisiplinan dan ketepatan waktu minum obat	Dilihat dari catatan pengambilan obat, jumlah kunjungan dan di perkuat dengan menggunakan kuesioner <i>Morisky Medication Adherence Scales-8</i> (MMAS-8). Teknik penilaian kuesioner MMAS-8 pertanyaan no 1-7 (kecuali no 5) jika jawaban iya = 0, tidak = 1, pertanyaan no 5 jika jawaban iya = 1, tidak = 0, dan pertanyaan no 8 jika jawaban tidak pernah = 1, sesekali = 0,75, kadang-kadang = 0,5, biasanya = 0,25 dan selalu/ sering = 0	Skor total pada MMAS-8 berkisar dari 0 hingga 8: 1. Patuh apabila skor 6-8 2. Kurang patuh apabila skor <6	Nominal
Lama pengobatan	Jangka waktu ODHIV minum ARV	Melalui lembar isian yang diamati dari waktu pertama kali ODHIV mendapatkan ARV hingga waktu pengobatan ≤ 12 dan >12 bulan	1. ≤ 12 bulan pengobatan 2. >12 bulan pengobatan	Nominal
Usia	Umur ODHIV yang diukur dari tanggal kelahiran hingga waktu pengumpulan data penelitian	Dinilai dari pengurangan tanggal pengumpulan data dengan tanggal lahir ODHIV	Ditunjukkan dalam tahun usia	Rasio

