

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah retrovirus yang menyerang sistem kekebalan tubuh dengan menargetkan sel limfosit T CD4+. Infeksi HIV menyebabkan penurunan progresif jumlah sel CD4 yang berperan penting dalam pertahanan tubuh, sehingga penderita menjadi sangat rentan terhadap berbagai infeksi oportunistik maupun keganasan tertentu (Dipiro et al., 2023). Seiring perkembangan penyakit, kerusakan sistem imun yang ditimbulkan dapat berujung pada *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), yaitu kumpulan gejala klinis akibat defisiensi imun berat (Fitrianingsih et al., 2022).

Secara global, HIV tetap menjadi sebuah tantangan kesehatan masyarakat yang serius. Menurut data *World Health Organization* (2023), Pada akhir 2022 tercatat 39 juta orang hidup dengan HIV, dengan 1,3 juta infeksi baru dan 630.000 kematian pada tahun yang sama. Secara umum, tren global menunjukkan penurunan jumlah kasus baru, seperti pada wilayah Afrika Timur dan Selatan yang melaporkan penurunan kasus sebesar 57% kasus baru dan 58% kematian terkait AIDS selama periode 2010 hingga 2022 (Swinkels et al., 2025). Berdasarkan laporan Kemenkes RI (2022), data triwulan pertama tahun 2022 justru menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun, dengan total 329.581 kasus kumulatif infeksi HIV dan 137.397 kasus kumulatif *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Provinsi Bali termasuk dalam enam provinsi teratas dengan jumlah kasus terbanyak secara nasional pada tahun 2022, dengan temuan sebanyak 25.292 kasus (Damayanti et al., 2024). Kondisi ini menunjukkan bahwa meskipun penurunan global telah terjadi, Indonesia masih menghadapi tantangan dalam mengendalikan penularan HIV/AIDS.

Terapi antiretroviral (ARV) lini pertama menjadi langkah utama dalam menekan replikasi virus, meningkatkan jumlah sel CD4, serta menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV (Panel on Antiretroviral Guidelines for

Adults and Adolescents, 2024). Dewasa ini, dolutegravir (DTG) yang tergolong dalam kelas *Integrase Strand Transferase Inhibitor* (INSTI), telah direkomendasikan sebagai pilar utama dalam terapi lini pertama, karena efikasi virologisnya lebih baik dibandingkan regimen non-dolutegravir (Venter et al., 2020). Meskipun demikian, tidak semua pasien pengidap HIV/AIDS dapat menggunakan DTG sebagai terapi lini pertama, mengingat DTG juga dapat menimbulkan gejala efek samping seperti peningkatan massa tubuh, potensi interaksi farmakologis terhadap pasien yang memiliki komorbid, misalnya Tuberkulosis, hingga pasien yang resisten terhadap kelas INSTI dan kontraindikasi terhadap DTG seperti ibu hamil pada trimester pertama ataupun memiliki reaksi hipersensitivitas terhadap DTG (Orkin et al., 2024). Dengan demikian, antiretroviral non-dolutegravir yang juga merupakan terapi lini pertama pada pengobatan HIV/AIDS tetap memiliki peran penting dan layak digunakan pada pasien pengidap HIV/AIDS. Oleh karena itu, evaluasi kembali terhadap efikasinya merupakan hal yang krusial untuk memastikan keberlangsungan terapi HIV/AIDS dengan berbagai kondisi klinis.

Kajian literatur sistematis yang dilakukan oleh Pillay et al (2013) dan Ayele et al (2017) mengkaji tentang efektivitas terapi lini pertama ARV non-dolutegravir. Namun, Kajian tersebut hanya mengamati supresi *viral load* pada populasi pasien HIV/AIDS dewasa. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, berbagai penelitian terkait terapi antiretroviral turut bermunculan. Oleh karena itu, penting untuk dilakukannya pembaruan informasi dari *original research* terbaru. Selain itu, juga diperlukan informasi terkait efektivitas penggunaan ARV pada populasi yang lebih luas seperti anak-anak, ibu hamil, hingga dewasa yang terdampak HIV/AIDS serta parameter efektivitas yang lain seperti supresi *viral load*, peningkatan CD4, dan juga infeksi oportunistik.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran efektivitas terapi lini pertama ARV Non-Dolutegravir efektif pada pengobatan HIV/AIDS?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas terapi lini pertama ARV non-dolutegravir efektif pada pengobatan HIV/AIDS.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini merupakan kajian naratif yang dapat bermanfaat sebagai basis data ilmiah terkait pengobatan HIV non-dolutegravir. Kajian ini memberikan informasi tambahan terkini terkait terapi lini pertama ARV non-dolutegravir pada pengobatan HIV/AIDS.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi tenaga medis untuk memilih alternatif regimen ARV yang efektif dan aman, khususnya bagi pasien dengan kontraindikasi terhadap dolutegravir. Selain itu, informasi yang terkini dan berbasis bukti akan memperkuat pengambilan keputusan klinis, memperluas akses terapi di wilayah dengan keterbatasan obat, serta menjadi landasan dalam penyusunan kebijakan dan pedoman terapi HIV/AIDS yang lebih adaptif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*

2.1.1 Definisi dan Penularan HIV

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus yang menginvasi sistem imun dengan menargetkan limfosit T CD4+. Progresivitas infeksi HIV memicu penurunan kuantitas sel CD4, yang memiliki peran krusial dalam mekanisme pertahanan tubuh. Konsekuensinya, individu yang terinfeksi menjadi amat peka terhadap infeksi oportunistik serta jenis keganasan tertentu (Dipiro et al., 2023). Seiring berjalannya waktu, degradasi sistem imun yang diinduksi oleh virus ini dapat berujung pada perkembangan *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*, yang didefinisikan sebagai kumpulan manifestasi klinis sebagai akibat dari defisiensi imun yang parah (Fitrianingsih et al., 2022).

Selain aspek biologisnya, HIV juga didefinisikan sebagai masalah kesehatan global yang berdampak luas terhadap sosial, ekonomi, dan pembangunan. Virus ini dapat ditularkan melalui berbagai cara, termasuk hubungan seksual tanpa pelindung, penggunaan jarum suntik tidak steril, transfusi darah terkontaminasi, serta dari ibu ke anak selama kehamilan, persalinan, maupun menyusui (Fitrianingsih et al., 2022).

2.1.2 Patofisiologi HIV

Infeksi HIV dimulai dengan proses pengikatan reseptor (*receptor binding*) ketika glikoprotein gp120 yang terdapat pada permukaan virus berikatan dengan reseptor utama CD4+ pada sel target, terutama limfosit T *helper*. Ikatan ini memicu perubahan konformasi yang memungkinkan gp120 berinteraksi dengan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4. Selanjutnya, gp41 terekspos dan berperan dalam proses fusi membran, sehingga kapsid virus dapat masuk ke dalam sitoplasma sel inang

(Heuvel et al., 2022; Seitz, 2016). Karakteristik ini membuat infeksi HIV bersifat menetap dan sulit dieliminasi sepenuhnya dari tubuh (Natasya et al., 2025).

Setelah masuk, kapsid virus melakukan perjalanan menuju inti melalui *microtubules* dan melewati *nuclear pore complex* (NPC). Di dalam inti, terjadi uncoating parsial dan enzim reverse transcriptase mulai mengubah RNA virus menjadi DNA komplementer (cDNA). DNA ini kemudian diintegrasikan ke dalam kromosom sel inang dengan bantuan enzim integrase, membentuk provirus yang menetap secara permanen. Provirus tersebut dapat ditranskripsi oleh RNA polimerase II inang menjadi mRNA virus, yang kemudian ditranslasi menghasilkan protein struktural, enzim, serta protein regulator HIV. Proses akhir melibatkan perakitan (*assembly*), *budding*, dan maturasi oleh enzim protease sehingga terbentuk virion baru yang infeksi (Heuvel et al., 2022; Seitz, 2016).

Infeksi kronis ini memicu aktivasi imun terus-menerus dan destruksi progresif limfosit CD4. Akibatnya, jumlah sel CD4 menurun secara bertahap, sehingga keseimbangan sistem imun terganggu dan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi maupun keganasan menurun (Swinkels et al., 2025). Dampak penurunan CD4 terlihat pada perkembangan imunodefisiensi yang progresif. Pada tahap awal, infeksi HIV sering kali asimtomatik, namun seiring waktu jumlah CD4 menurun di bawah 200 sel/ μ L, pasien memasuki fase AIDS yang ditandai oleh meningkatnya risiko infeksi oportunistik (misalnya kandidiasis esofagus, pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, tuberkulosis) serta keganasan terkait HIV (seperti sarkoma Kaposi dan limfoma non-Hodgkin). Kehilangan fungsi imun ini juga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi berulang dan memperburuk perjalanan penyakit kronis lain, termasuk kardiovaskular dan neurologis. Terapi ARV terbukti mampu menekan replikasi virus, meningkatkan jumlah CD4, serta memperlambat progresi penyakit, sehingga menjadi strategi utama dalam pencegahan imunodefisiensi berat (Sinaga, 2025; Swinkels et al., 2025).

2.1.3 Definisi *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS)

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) merupakan tahap akhir dari infeksi yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). AIDS didefinisikan sebagai sekumpulan gejala dan tanda klinis yang muncul akibat

penurunan sistem kekebalan tubuh secara signifikan karena infeksi HIV yang sudah berlangsung lama (Purba et al., 2024). Pada fase awal, individu yang terinfeksi HIV tidak langsung menunjukkan gejala AIDS, sebab terdapat periode laten yang dapat berlangsung selama 5–10 tahun. Selama periode tersebut, virus terus bereplikasi dan merusak sel limfosit CD4+ secara bertahap. Ketika jumlah CD4 menurun hingga di bawah batas tertentu (umumnya $<200 \text{ sel/mm}^3$), maka sistem imun kehilangan fungsinya dan pasien memasuki fase AIDS (Sari et al., 2024).

2.1.4 Klasifikasi Virus HIV

Human Immunodeficiency Virus (HIV) termasuk dalam genus *Lentivirus* dari famili *Retroviridae* dan dibedakan menjadi dua tipe utama, yaitu:

a. HIV-1

HIV-1 merupakan tipe yang paling luas penyebarannya dan bertanggung jawab atas lebih dari 90% kasus infeksi HIV di seluruh dunia. Virus ini berasal dari simpanse di Afrika Tengah dan kemudian menyebar secara global. HIV-1 diklasifikasikan lagi ke dalam tiga kelompok utama yaitu M (Major), N (Non-M, Non-O), dan O (*Outlier*). Kelompok M adalah yang paling dominan dan terdiri atas berbagai subtipe (A–K) yang menunjukkan distribusi geografis dan epidemiologis berbeda. HIV-1 memiliki tingkat replikasi tinggi, tingkat transmisi lebih besar, dan patogenisitas lebih kuat dibanding HIV-2, sehingga progresi menuju AIDS berlangsung lebih cepat jika tidak ditangani dengan terapi antiretroviral (Sinaga, 2025).

b. HIV-2

HIV-2 pertama kali diidentifikasi di Afrika Barat dan berasal dari monyet mangabey jelaga. Prevalensinya jauh lebih rendah dibandingkan HIV-1, dengan sebagian besar kasus terkonsentrasi di Afrika Barat, meskipun laporan kasus sporadis juga ditemukan di Eropa, India, dan Amerika Serikat. HIV-2 memiliki enam subtipe (A–F) dengan tingkat penularan relatif lebih rendah dan progresivitas penyakit lebih lambat dibandingkan HIV-1. Walaupun demikian, HIV-2 tetap dapat berkembang menjadi AIDS apabila tidak ditangani. Secara virologis, HIV-2 hanya memiliki kesamaan sekitar 60% pada level asam amino dengan HIV-1, sehingga

perbedaan ini berimplikasi terhadap diagnosis laboratorium serta respons terhadap regimen terapi tertentu (Sinaga, 2025; Swinkels et al., 2025).

2.1.5 Stadium Klinis HIV/AIDS

Infeksi HIV berkembang secara bertahap melalui beberapa stadium klinis hingga mencapai kondisi AIDS. Penentuan stadium klinis penting karena berfungsi sebagai dasar penatalaksanaan, pemantauan terapi antiretroviral (ARV) serta prognosis pasien, sebagai berikut (Swinkels et al., 2025):

a. Stadium 1

Stadium awal ditandai dengan infeksi akut HIV yang sering tanpa gejala atau hanya menimbulkan gejala ringan menyerupai influenza, seperti demam, limfadenopati generalisata, faringitis, dan ruam kulit. Pada tahap ini, jumlah limfosit CD4+ masih relatif normal, sehingga pasien sering tidak menyadari adanya infeksi. Walaupun gejala klinis minimal, proses replikasi virus berlangsung aktif, menyebabkan penularan tinggi (Heuvel et al., 2022).

b. Stadium 2

Pada stadium ini, gejala mulai lebih jelas, ditandai dengan penurunan berat badan ringan (<10% dari berat badan), infeksi saluran pernapasan atas yang berulang, herpes zoster, infeksi kulit kronis, atau sariawan persisten. Penurunan imunitas mulai tampak, meskipun pasien belum menunjukkan tanda infeksi oportunistik berat (Natasya et al., 2025).

c. Stadium 3

Stadium ini menunjukkan gangguan imun yang lebih serius dengan gejala seperti penurunan berat badan >10%, diare kronis lebih dari satu bulan, demam persisten >1 bulan, kandidiasis oral, tuberkulosis paru, dan infeksi bakteri berat berulang. Penurunan kadar CD4+ semakin nyata sehingga risiko infeksi oportunistik meningkat (Sinaga, 2025).

d. Stadium 4 (AIDS)

Tahap akhir infeksi HIV disebut AIDS. Stadium ini ditandai dengan infeksi oportunistik berat (misalnya pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, toksoplasmosis otak, kandidiasis esofagus), sarkoma Kaposi, limfoma non-Hodgkin, atau infeksi mikobakteri atipikal. Diagnosis AIDS ditegakkan jika terdapat penyakit definisi

AIDS atau jika jumlah CD4+ <200 sel/ μ L. Pada fase ini, kerusakan sistem imun sangat berat dan tanpa terapi ARV prognosis pasien buruk (Swinkels et al., 2025).

2.2 Terapi Antiretroviral (ARV)

2.2.1 Tujuan Terapi ARV

Tujuan dasar terapi antiretroviral (ARV) yaitu untuk mengurangi perkembangan replikasi virus HIV secara maksimal dan berkelanjutan, sehingga progresivitas penyakit dapat terkontrol. Terapi ARV juga diharapkan dapat mempertahankan fungsi sistem imun sehingga perlawanan infeksi optimal. Selain itu, terapi ARV juga bertujuan untuk menurunkan angka morbiditas dan kematian (mortalitas) yang terkait dengan HIV, serta meningkatkan kualitas hidup pasien HIV agar dapat tetap sehat, produktif, dan berperan aktif dalam aktivitas sehari-hari (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2024).

2.2.2 Mekanisme Kerja Obat ARV

Secara umum, obat antiretroviral memiliki mekanisme kerja melakukan penghambatan terhadap enzim yang berperan penting dalam proses replikasi dan fungsi virus HIV. Mekanisme kerja utama obat ARV antara lain: (Shin et al., 2021)

a. *Reverse transcriptase*

Enzim *reverse transcriptase* adalah enzim yang terdapat pada virus HIV untuk mengubah RNA menjadi DNA sehingga dapat diintegrasikan ke dalam sel inang atau biasa disebut transkripsi balik. Penghambatan terhadap enzim *reverse transcriptase* menyebabkan tidak terbentuknya DNA komplementer dalam sel inang yang terinfeksi. Obat ARV yang bekerja RTIs ini dapat dibagi lagi menjadi *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs) dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTIs) (Shin et al., 2021).

NRTIs memiliki mekanisme kerja seperti struktur nukleosida alami. Obat akan masuk ke dalam sel inang lalu diubah menjadi bentuk aktif berupa nukleotida. Bentuk aktif ini kemudian masuk ke dalam rantai DNA virus yang sedang disintesis melalui proses transkripsi balik (*reverse transcription*). Obat ini tidak memiliki gugus hidroksil (3'-OH) pada deoksiribosa, sehingga rantai DNA yang sedang

terbentuk tidak bisa melanjutkan ikatan dengan nukleotida berikutnya. Akibatnya, pemanjangan DNA virus berhenti dan replikasi gagal dilanjutkan. Mekanisme ini menjadikan NRTIs sebagai “rantai terminator” yang sangat efektif dalam menghambat langkah awal replikasi HIV (Shin et al., 2021).

Obat ARV yang termasuk dalam NRTIs dan sudah mendapatkan persetujuan FDA antara lain zidovudine, didanoside, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine dan tenofovir alafenamide fumarate (Swinkels et al., 2025).

NNRTIs tidak memiliki mekanisme kerja pada nukleosida. NNRTIs bekerja secara langsung berikatan pada enzim *reverse transcriptase*. Ikatan ini terjadi pada kantong hidrofobik dekat sisi aktif enzim, sehingga menyebabkan perubahan struktur konformasi enzim. Perubahan ini menyebabkan aktivitas *reverse transcriptase* terhambat dan transkripsi balik RNA virus menjadi DNA tidak dapat berlangsung. Melalui mekanisme ini target terapi menjadi sangat spesifik karena *reverse transcriptase* merupakan enzim khas retrovirus yang tidak dimiliki sel inang. Obat ARV yang termasuk dalam NNRTIs dan sudah mendapatkan persetujuan FDA antara lain nevirapine, delavirdine, efavirenz, etravirine, extended-release nevirapine, rilpivirine dan doravirine (Swinkels et al., 2025).

b. *Protease*

Enzim protease pada virus HIV berfungsi untuk memotong prekursor protein GAG (*group-specific antigen*) dan GAG-POL (*polymerase*) yang terkandung dalam virion yang belum infeksi berubah menjadi virus matang yang bersifat infeksi. Penghambatan terhadap protease akan menyebabkan virus bersifat non infeksi walaupun sudah terbentuk virion, sehingga virus HIV tidak mampu menginfeksi sel lain (Shin et al., 2021).

Obat ARV yang termasuk dalam *protease inhibitors* dan sudah mendapatkan persetujuan FDA antara lain saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavi, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir dan darunavir (Swinkels et al., 2025).

c. *Fusion*

Obat ARV ini bekerja dengan menghambat glikoprotein gp41 yang diperlukan HIV untuk melakukan fusi dengan membran sel CD4. Penghambatan proses fusi

ini menyebabkan materi genetik virus tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga replikasi gagal dimulai. Obat ARV yang termasuk dalam *fusion inhibitors* (FIs) dan sudah mendapatkan persetujuan FDA adalah enfuvirtide (Swinkels et al., 2025).

d. *Integrase Strand Transferase*

Obat ARV ini bekerja dengan mengikat ion magnesium yang dibutuhkan enzim integrase untuk memotong ujung DNA virus dan menyisipkannya ke dalam DNA inang. Dengan menghambat proses ini, DNA virus tidak dapat berintegrasi, sehingga ekspresi gen virus dan produksi virion baru dapat dicegah. Obat ARV yang termasuk dalam *integrase strand transferase inhibitors* (INSTIs) dan sudah mendapatkan persetujuan FDA antara lain raltegravir, dolutegravir, elvitegravir dan bictegravir (Swinkels et al., 2025).

e. *Co-receptor* (CCR5)

Obat ARV ini akan berikatan dengan CCR5 pada permukaan sel CD4 dan mengubah konformasi reseptor. Konformasi ini menyebabkan protein gp120 HIV tidak dapat menempel dan proses masuk virus ke dalam sel inang terhambat. Obat ARV yang termasuk *CCR5 antagonist* adalah maraviroc (Swinkels et al., 2025).

2.2.3 Prinsip Terapi Kombinasi (HAART / cART)

Kombinasi terapi *Highly active antiretroviral therapy* (HAART) atau *Combination antiretroviral therapy* (cART) merupakan standar penatalaksanaan infeksi HIV dengan menggunakan minimal tiga obat dari dua kelompok obat ARV yang berbeda. Kombinasi ini bertujuan agar replikasi virus HIV dapat ditekan secara maksimal, meminimalisir resistensi obat dan mengontrol sistem imun pasien. Target terapi kombinasi HAART atau cART antara lain *reverse transcriptase*, penghambatan integrasi DNA ke sel inang, penghambatan ikatan virus dengan CCR5 dan pematangan protein dalam virus (Ademuyiwa et al., 2022).

Berdasarkan data klinis, kombinasi terapi HAART terbukti efektif untuk meningkatkan jumlah sel CD4, menurunkan *viral load* bahkan sampai tidak terdeteksi, menekan angka morbiditas juga mortalitas pada pasien HIV/AIDS dan menekan angka progresivitas penyakit ke stadium lanjut. Terapi kombinasi HAART atau cART perlu tetap dilakukan pemantauan efek samping obat baik secara jangka pendek maupun jangka panjang serta penyesuaian regimen dosis bagi tiap pasien

HIV/AIDS. Dari hasil penelitian, efek samping yang dapat mungkin terjadi karena kombinasi obat ini antara lain gangguan kardiovaskular, dislipidemia, diabetes mellitus dan hiperglikemia (Ademuyiwa et al., 2022).

2.3 Terapi Lini Pertama HIV/AIDS

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2022 tentang Penanggulangan HIV, AIDS dan Infeksi Menular Seksual (Kementerian Kesehatan RI, 2022), Pengobatan ARV diberikan pada semua orang dengan diagnosis HIV tanpa mempertimbangkan stadium klinis dan nilai CD4. Pengobatan ARV bertujuan untuk mengurangi risiko penularan HIV, mencegah terjadinya infeksi oportunistik, menekan replikasi virus, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Regimen pengobatan HIV dapat dibagi menjadi regimen berbasis dolutegravir dan non-dolutegravir (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

2.3.1 Regimen Berbasis Dolutegravir (DTG)

Regimen pengobatan lini pertama berbasis dolutegravir untuk pasien HIV dewasa dan remaja terdiri atas 3 obat Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC)/Emtricitabine (FTC) + Dolutegravir (DTG). Tenofovir dan lamivudine merupakan obat golongan *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs), sedangkan dolutegravir merupakan golongan *integrase strand transferase inhibitors* (INSTIs). Regimen untuk anak usia 3-10 tahun yaitu Abacavir (ABV)/Azitromisin (AZT) + Lamivudine (3TC) + Dolutegravir (DTG) (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

2.3.2 Regimen Non-Dolutegravir

Berdasarkan WHO (2021), regimen pengobatan HIV non dolutegravir terdiri atas beberapa regimen yaitu:

Tabel 2.1. Regimen Pengobatan HIV Non-Dolutegravir Berdasarkan Populasi

Populasi	Regimen Lini Pertama yang Direkomendasikan	Regimen Lini Pertama Alternatif	Kondisi Khusus (<i>Special Circumstances</i>)
Dewasa dan Remaja	TDF (tenofovir disoproxil fumarate) + 3TC (lamivudine) / FTC (emtricitabine) + DTG (dolutegravir) ^{a, b}	TDF + 3TC + EFV 400 mg (efavirenz) ^{b(*)}	TDF + 3TC (atau FTC) + EFV 600 mg^{b(*)} AZT (zidovudine) + 3TC + EFV 600 mg^{b(*)} TDF + 3TC (atau FTC) + PI/r (protease inhibitor/ritonavir)^{b(*)} TDF + 3TC (atau FTC) + RAL (raltegravir) (*) TAF^c (tenofovir alafenamide) + 3TC (atau FTC) + DTG ABC (abacavir) + 3TC + DTG^a
Anak-anak	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r (lopinavir/ritonavir)* TAF^c + 3TC (atau FTC) + DTG	ABC + 3TC + EFV (atau NVP (nevirapine))* ABC + 3TC + RAL^f (*) AZT + 3TC + EFV^g (atau NVP)^(*) AZT + 3TC + LPV/r (atau RAL)*
Neonatus	AZT + 3TC + RAL ^{h(*)}	AZT + 3TC + NVP*	AZT + 3TC + LPV/r ^{i(*)}

Keterangan:

* = Regimen terapi non-dolutegravir

a = DTG dapat diresepkan untuk perempuan dewasa dan remaja usia subur, asalkan sudah diberi penjelasan mengenai potensi peningkatan risiko cacat tabung saraf (neural tube defect) bila digunakan pada saat pembuahan atau trimester pertama.

Bila kehamilan teridentifikasi setelah trimester pertama, terapi dengan DTG dapat dilanjutkan selama masa kehamilan.

b = Terapi ART berbasis EFV tidak boleh digunakan di wilayah dengan estimasi nasional resistensi praperlakuan terhadap EFV sebesar 10% atau lebih. Di wilayah dengan prevalensi resistensi obat HIV yang tinggi dan ketika DTG tidak tersedia atau tidak dapat digunakan karena alasan toksisitas, maka regimen berbasis PI/r sebaiknya dipilih. Pemilihan jenis PI/r tergantung pada karakteristik program layanan masing-masing negara. Sebagai alternatif, jika memungkinkan, tes resistensi obat HIV perlu dipertimbangkan untuk membantu menentukan pemilihan regimen lini pertama.

c = TAF dapat dipertimbangkan untuk orang dengan osteoporosis atau gangguan fungsi ginjal.

d = Regimen ini direkomendasikan untuk kelompok usia dan berat badan yang memenuhi dosis DTG yang telah disetujui, yaitu mulai dari usia empat minggu dan berat minimal 3 kg.

e = Dosis TAF hanya dapat digunakan pada kelompok usia dan berat badan yang telah memperoleh persetujuan penggunaan TAF.

f = RAL dapat digunakan sebagai regimen alternatif hanya jika formulasi padat LPV/r tidak tersedia.

g = EFV tidak digunakan untuk anak di bawah usia tiga tahun.

h = Bayi baru lahir yang memulai ART dengan regimen berbasis RAL harus dialihkan ke DTG sesegera mungkin. Pedoman ini juga memberikan panduan dosis baru untuk ABC pada neonatus. Namun karena ketersediaan sirup ABC terbatas, sirup AZT tetap menjadi pilihan efektif untuk dikombinasikan dengan 3TC pada empat minggu pertama kehidupan.

i = Sirup atau granul LPV/r hanya dapat digunakan jika pemberian dimulai setelah usia dua minggu.

2.4 Efektivitas Terapi ARV

Mengacu pada Kemenkes RI (2019), Efektivitas terapi ARV dapat diukur berdasarkan parameter efektivitas antara lain:

a. Supresi *viral load*

Pemantauan angka *viral load* pada pasien HIV merupakan deteksi awal secara akurat untuk melihat keberhasilan pengobatan HIV. Pemeriksaan *viral load* ini dilakukan setiap 6 bulan sekali yaitu pada bulan ke-6, ke-12 dan selanjutnya 1 tahun. Pengobatan dapat dikatakan berhasil apabila terdapat penurunan angka *viral load* bahkan jumlah virus tidak terdeteksi pada pasien HIV/AIDS.

Pemeriksaan *viral load* (VL) secara rutin merupakan salah satu strategi utama dalam memantau keberhasilan terapi antiretroviral (ARV) pada orang dengan HIV

(ODHIV). Alur pemeriksaan ini bertujuan memastikan tercapainya supresi virologi dan menentukan langkah tindak lanjut yang tepat.

1. Hasil VL tidak terdeteksi (≤ 50 kopi/ml)

Jika hasil pemeriksaan VL menunjukkan kadar ≤ 50 kopi/ml, artinya pasien berada dalam kondisi supresi virologi yang baik. Dalam kasus ini, pasien dapat melanjutkan pengobatan ARV sesuai regimen yang sedang digunakan.

2. Hasil VL antara >50 hingga ≤ 1000 kopi/ml

Apabila hasil VL berada pada kisaran ini, pasien belum mencapai supresi optimal. Tindakan yang dilakukan adalah konseling kepatuhan pengobatan untuk menilai dan memperbaiki pola konsumsi obat pasien. Setelah itu, pemeriksaan VL perlu diulang dalam waktu 3 bulan.

3. Hasil VL ≥ 1000 kopi/ml

Pada kadar ini, terdapat kemungkinan kuat terjadinya kegagalan terapi. Langkah pertama adalah melakukan konseling kepatuhan untuk memastikan pasien minum obat dengan benar. Pemeriksaan VL kemudian diulang dalam 3 bulan.

b. Peningkatan CD4

Pemantauan CD4 digunakan untuk menilai kondisi imunitas pasien dan dapat mendeskripsikan progresivitas penyakit juga harapan hidup pasien HIV/AIDS. Pemeriksaan CD4 sebaiknya dilakukan saat awal didiagnosis HIV sampai 6 bulan setelah pengobatan. Hasil CD4 dapat membantu menentukan tindak lanjut klinis yaitu (Kementerian Kesehatan RI, 2022) :

1. CD4 >200 sel/ μ L pada pasien dewasa maupun anak umumnya menunjukkan sistem imun yang relatif lebih stabil. Pada kondisi ini, pemeriksaan rutin dapat dihentikan bila tersedia pemeriksaan viral load secara berkala.
2. CD4 ≤ 200 sel/ μ L menunjukkan imunitas yang lemah, risiko infeksi oportunistik lebih tinggi, dan pasien memerlukan profilaksis kotrimoksazol. Pemeriksaan perlu dilanjutkan untuk memantau efektivitas terapi.
3. CD4 ≤ 100 sel/ μ L mengindikasikan imunosupresi berat dengan risiko tinggi infeksi oportunistik serius (misalnya toksoplasmosis serebral, kriptokokosis).

c. *Outcome* Klinis (Infeksi Oportunistik, Morbiditas, dan Mortalitas)

Outcome klinis merupakan parameter nyata dari efektivitas terapi yang dapat diamati langsung pada pasien. Pasien dengan terapi ARV yang berhasil umumnya menunjukkan penurunan kejadian infeksi oportunistik, seperti tuberkulosis, kandidiasis, dan pneumonia, serta berkurangnya morbiditas yang terkait dengan HIV (Putri et al., 2024)

2.5 Faktor Mempengaruhi Keberhasilan Terapi

Berdasarkan penelitian Kabiibi et al., (2024), terdapat sejumlah faktor utama yang memengaruhi keberhasilan terapi non-dolutegravir (non-DTG). Faktor-faktor ini mencerminkan aspek klinis maupun sosial yang saling berkaitan dalam menentukan *outcome* terapi pasien HIV:

a. Kepatuhan pasien

Kepatuhan merupakan faktor paling dominan dalam menentukan keberhasilan terapi ARV. Tingkat kepatuhan bukan hanya memengaruhi pencapaian supresi virus, tetapi juga menjadi penentu jangka panjang terhadap munculnya resistensi virus. Beberapa penyebab ketidakpatuhan pengobatan ini terjadi karena stigma masyarakat bahwa pengobatan tidak berpengaruh, transportasi, konsumsi alkohol dan lupa waktu untuk meminum obat juga merasa sudah sehat. Oleh karena itu, strategi peningkatan kepatuhan seperti konseling, dukungan keluarga dan alarm pengingat pengobatan menjadi kunci keberhasilan terapi non-DTG.

b. Resistensi obat

Resistensi merupakan konsekuensi yang erat kaitannya dengan kepatuhan. Pasien dengan kepatuhan rendah cenderung tidak mencapai konsentrasi obat yang memadai di dalam darah, sehingga memberi peluang bagi HIV untuk bereplikasi dan bermutasi. Mutasi inilah yang menghasilkan *strain* virus yang resisten terhadap obat, sehingga efektivitas terapi menurun dan *risiko virological non-suppression* meningkat.

Pada regimen non-DTG, risiko resistensi relatif lebih besar dibandingkan DTG karena obat golongan NNRTI (efavirenz, nevirapine) memiliki barrier resistensi yang rendah, sehingga sedikit mutasi saja dapat membuat virus kebal dan obat

mengalami resistensi Oleh karena itu, menjaga kepatuhan sekaligus melakukan pemantauan resistensi menjadi penting pada pasien yang tidak menggunakan DTG.

c. Kondisi komorbid pasien

Pasien HIV dengan riwayat komorbid juga akan mempengaruhi keberhasilan terapi pada pasien. Secara klinis, pasien HIV dengan penyakit penyerta seperti tuberkulosis, hepatitis B/C, atau penyakit metabolik (misalnya diabetes) memiliki tantangan tambahan. Interaksi obat (*drug-drug interaction*), peningkatan toksisitas, serta beban penyakit ganda dapat mengurangi efektivitas terapi atau menurunkan kepatuhan pasien. Walaupun tidak signifikan pada penelitian ini, faktor komorbid tetap penting untuk diperhatikan dalam praktik klinis. Skrining komorbid secara rutin dan penatalaksanaan komprehensif berpotensi memperbaiki keberhasilan terapi jangka panjang.

2.6 Narrative Review

Narrative review adalah metode review literatur yang bersifat naratif dan deskriptif dengan menyajikan gambaran umum dan interpretatif terhadap perkembangan pengetahuan suatu topik. Review jenis ini tidak selalu mengikuti protokol ketat seperti *systematic review*, tetapi lebih fleksibel dalam pemilihan literatur, struktur, dan pendekatan interpretatif penulis. *Narrative review* biasanya digunakan untuk memperkenalkan topik, menjelaskan kerangka teoretis, menggambarkan tren penelitian, mengidentifikasi gap pengetahuan, dan membangun landasan konseptual bagi penelitian selanjutnya. *Narrative review* berguna ketika literatur relatif luas atau heterogen dan tidak hanya berfokus pada satu konsep tertentu (Basheer, 2022).

Adapun beberapa kelebihan *narrative review* dibandingkan metode lainnya antara lain:

- a. Fleksibilitas dan cakupan luas meliputi penelitian kuantitatif, kualitatif, laporan teknis, dan pedoman. Serta menggabungkan perspektif lintas disiplin ilmu (Ahmad, 2025).
- b. Metode *narrative review* memungkinkan penulis menggabungkan dan membandingkan berbagai teori serta hasil penelitian yang berbeda, sehingga

dapat membentuk pemahaman yang lebih komprehensif terhadap topik yang dibahas (Basheer, 2022).

- c. Efisien dan lebih mudah dibandingkan *systematic review* utamanya apabila sumber daya (waktu, dana dan akses *database*) terbatas (Sukhera, 2022).
- d. *Narrative review* dapat memunculkan ide penelitian baru karena sering menyoroti gap penelitian dan area kontroversi sehingga dapat menjadi ide untuk penelitian lanjutan (Basheer, 2022).

Narrative review memiliki beberapa kekurangan dibandingkan metode lainnya yaitu :

- a. Risiko bias seleksi, yaitu kemungkinan penulis hanya memilih literatur yang mendukung pandangan atau argumen tertentu karena tidak adanya protokol pencarian yang sistematis (Basheer, 2022).
- b. Kekuatan bukti yang relatif lemah, sehingga hasil *narrative review* kurang dapat dijadikan dasar pengambilan keputusan klinis atau penyusunan pedoman terapi, mengingat sifatnya yang tidak sistematis (Sukhera, 2022).
- c. Kemungkinan terlewatnya literatur penting karena strategi pencarian yang tidak komprehensif dapat menyebabkan beberapa penelitian relevan tidak teridentifikasi dalam proses peninjauan (Ahmad, 2025).

2.7 Penilaian Kualitas Artikel

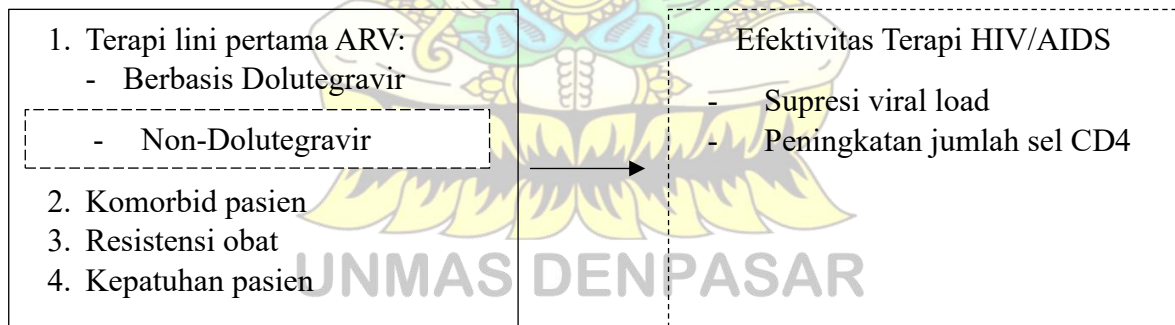
Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adalah sekumpulan *checklist* dan panduan yang dirancang untuk membantu peneliti, praktisi, dan mahasiswa menilai kualitas metodologi dan relevansi penelitian. CASP mencakup berbagai versi *checklist* sesuai jenis studi seperti RCT, cohort, qualitative, case control, dsb. Tujuan penggunaan CASP adalah untuk menilai validitas internal penelitian seperti ketepatan metode, potensi bias, hasil dan relevansi klinis atau kontekstual penelitian terhadap pertanyaan penelitian pengguna (Long et al., 2020).

Adapun beberapa kelebihan CASP dibandingkan metode lainnya antara lain:

- a. Struktur yang jelas dan sistematis yakni berisi daftar pertanyaan yang dapat memandu penilaian aspek penting seperti desain studi, bias, keandalan hasil, dan penerapan (Long et al., 2020).

- b. Universal dan fleksibel dapat digunakan untuk berbagai jenis penelitian kuantitatif maupun kualitatif (Long et al., 2020).
- c. Meningkatkan transparansi dan objektivitas sehingga peneliti dapat mendokumentasikan penelitian dan pembaca dapat memahami alur pemikiran penulis (Purssell, 2020).
- d. CASP dapat dikombinasikan dengan sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) untuk memperkuat penilaian kualitas keseluruhan (Purssell, 2020).

2.8 Kerangka Konseptual



Keterangan :

- Variabel yang tidak diamati = _____
- Variabel yang diamati = -----

Gambar 2.1: Kerangka Konseptual