

## Perbandingan Luaran Terapi Rejimen Antiretroviral Lini Kedua pada Pasien HIV/AIDS

### *Comparison of Treatment Outcomes Among Second-Line Antiretroviral Regimens in HIV/AIDS Patients*

Winda Dwi Puspitasari<sup>1\*</sup>, Nanang Munif Yasin<sup>2</sup>, Fita Rahmawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 21-06-2018

Revised: 11-07-2018

Accepted: 30-09-2018

Korespondensi : Winda Dwi Puspitasari : Email : winda.dpuspita@gmail.com

### ABSTRAK

Terapi antiretroviral (ARV) dapat meningkatkan harapan hidup ODHA (Orang dengan HIV/AIDS). Jika terjadi kegagalan terapi dan toksisitas berat terhadap ARV lini pertama, maka dilakukan *switch* atau mengubah rejimen ARV lini pertama ke lini kedua. Penelitian mengenai luaran terapi ARV lini kedua belum banyak dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan luaran terapi rejimen terapi ARV lini kedua pada pasien HIV/AIDS. Penelitian menggunakan rancangan kohort retrospektif. Pengambilan data rekam medis dilakukan terhadap pasien yang dirawat selama periode Januari 2008 s.d. Desember 2017 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 42 pasien. Perbandingan kejadian infeksi oportunistik dan ketahanan hidup antar rejimen ditampilkan secara deskriptif. Perbandingan rejimen berdasarkan perubahan kadar CD4 dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis*. Sebanyak 24 pasien (57,14%) melakukan *switch* karena toksisitas ARV lini pertama dan 18 pasien (42,86%) karena kegagalan terapi. Rata-rata CD4 dan *viral load* saat *switch* masing-masing  $164,68 \pm 204,98$  sel/mm<sup>3</sup>,  $154.726,14 \pm 296.797,12$  kopi/ml. Setelah 6 bulan pengobatan ARV lini kedua, terdapat peningkatan kadar CD4 ( $p < 0,05$ ), sebanyak 37 pasien (88,10%) tidak mengalami infeksi oportunistik, dan 41 pasien (97,62%) masih bertahan hidup. Persentase kejadian infeksi oportunistik hampir sama di antara ketiga rejimen ARV lini kedua (TDF+3TC+LPV/r, TDF+FTC+LPV/r, ZDV+3TC+LPV/r). Kematian hanya ditemukan pada rejimen ZDV+3TC+LPV/r. Tidak terdapat perbedaan perubahan kadar CD4 ( $p > 0,05$ ) di antara ketiga rejimen setelah 6 bulan pengobatan ARV lini kedua.

Kata kunci: HIV/AIDS, Antiretroviral lini kedua, luaran terapi

### ABSTRACT

Antiretroviral (ARV) therapy can increase life expectancy of people living with HIV/AIDS (PLWHA). If the therapy fails and causes severe toxicity to first-line ARV, the first-line ARV regimen is switched to the second line. Studies on the outcome of the second-line ARV therapy have not been widely conducted in Indonesia. This study aims to identify the comparison of outcomes of the second-line ARV therapy regimens in HIV/AIDS patients. The study employed retrospective cohort design. Medical record data were collected from patients treated from January 2008 until December 2017 at Dr. Kariadi Hospital of Semarang. The number of samples that met the inclusion criteria was 42 patients. The comparison between incidence of opportunistic infections and survival among the regimens was presented descriptively. The comparison of regimens based on changes in CD4 level was performed by using *Kruskal-Wallis* test. The switch occurred in 24 patients (57.14%) due to toxicity of the first-line ARV and in 18 patients (42.86%) due to treatment failure. Mean CD4 and viral load during the switches were  $164.68 \pm 204.98$  cells/mm<sup>3</sup>,  $154,726.14 \pm 296,797.12$  copies/ml respectively. After 6 months of the second-line ARV therapy, there was an increase in CD4 level ( $p < 0.05$ ), 37 patients (88.10%) did not have opportunistic infections, and 41 patients (97.62%) still survived. The percentage of incidence of opportunistic infections was almost the same among the three second-line ARV regimens (TDF+3TC+LPV/r, TDF+FTC+LPV/r, ZDV+3TC+LPV/r). Death was only found in ZDV+3TC+LPV/r regimen. There was no difference in changes in CD4 level ( $p > 0.05$ ) among the three regimens after 6 months of the second-line ARV therapy.

Keywords: HIV/AIDS, second-line antiretroviral, treatment outcome

### PENDAHULUAN

Kasus infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) dan AIDS (*Acquired*

*Immunodeficiency Syndrome*) di dunia mengalami perkembangan yang cukup pesat. Pada bulan Desember 2015, jumlah penduduk

dunia yang terinfeksi HIV sebanyak 36,7 juta jiwa, meningkat 3,4 juta dibandingkan tahun 2010<sup>1</sup>. Jumlah kumulatif penderita HIV di Indonesia sampai Juni 2016 berjumlah 208.920 orang, dan Provinsi Jawa Tengah menempati urutan ke-5 dengan jumlah 14.690 orang<sup>2</sup>.

Pengobatan infeksi HIV menggunakan obat antiretroviral (ARV). Terapi ARV tidak dapat menyembuhkan HIV/AIDS, namun dapat meningkatkan harapan hidup ODHA (Orang dengan HIV/AIDS). Rejimen ARV yang tersedia di Indonesia saat ini adalah rejimen ARV lini pertama dan kedua. Jika terjadi kegagalan terapi dan toksisitas berat atau mengancam jiwa terhadap ARV lini pertama, maka dilakukan *switch* atau mengubah rejimen ARV lini pertama ke lini kedua<sup>3</sup>. Sampai bulan Juni 2016, ODHA di Indonesia yang masih menerima ARV sebanyak 69.954 orang, dimana sebanyak 67.860 orang (97,01%) masih menggunakan ARV lini pertama, dan sisanya sebanyak 2.094 orang (2,99%) telah beralih ke ARV lini kedua<sup>2</sup>.

Pemantauan respon terapi ARV meliputi pemantauan kondisi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Kondisi klinis dilihat dari tanda dan gejala klinis perkembangan infeksi HIV termasuk munculnya infeksi oportunistik. Pemeriksaan laboratorium meliputi jumlah CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) dan *viral load*<sup>3</sup>. Jumlah CD4 dan *viral load* merupakan *surrogate marker* dalam mengevaluasi perkembangan infeksi HIV. Selain hal-hal tersebut, kematian merupakan penanda langsung (*direct marker*) progresivitas infeksi HIV<sup>4</sup>.

Penelitian yang mengkaji luaran terapi rejimen ARV lini kedua dilakukan oleh Ferradini dkk<sup>5</sup>. mendapatkan hasil bahwa ARV lini kedua berbasis LPV/r (lopinavir/ritonavir) memberikan tingkat supresi virologis dan rekonstitusi imun yang tinggi setelah 24 bulan, dengan *overall treatment success rate* sebesar 85,7% (CI : 75,6 – 92,0). Belum ada penelitian yang membandingkan luaran terapi rejimen ARV lini kedua yang digunakan di RSUP dr. Kariadi yaitu TDF+3TC+LPV/r (tenofovir + lamivudin + lopinavir/ritonavir),

TDF+FTC+LPV/r (tenofovir + emtricitabin + lopinavir/ritonavir), dan ZDV+3TC+LPV/r (zidovudin + lamivudin + lopinavir/ritonavir).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan luaran terapi di antara rejimen ARV lini kedua pada pasien HIV/AIDS, yang meliputi perubahan kadar CD4, kejadian infeksi oportunistik, dan ketahanan hidup.

## METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan kohort retrospektif. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama bulan November 2017 s.d. Januari 2018, dengan berkas rekam medis yang diteliti adalah pasien yang dirawat selama periode Januari 2008 s.d. Desember 2017. Data penelitian yang diambil meliputi demografi pasien, pemeriksaan laboratorium, diagnosis klinis (termasuk infeksi oportunistik), ketahanan hidup, dan riwayat penggunaan obat. Data-data tersebut dimasukkan ke dalam lembar pengumpul data.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien HIV/AIDS baik rawat jalan maupun rawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang mendapatkan terapi ARV lini kedua. Sampel penelitian ini adalah semua pasien HIV/AIDS yang mendapatkan terapi ARV lini kedua selama periode Januari 2008 s.d. Desember 2017 yang memenuhi kriteria inklusi berusia  $\geq 18$  tahun, selama  $\geq 6$  bulan menggunakan salah satu dari rejimen ARV lini kedua, rutin mengambil obat setiap bulan selama terapi dengan ARV lini kedua. Kriteria eksklusinya adalah rekam medis yang tidak lengkap, meliputi tidak adanya informasi waktu dimulainya ARV lini kedua serta tidak terdapat pemeriksaan CD4 sebelum dan sesudah ARV lini kedua.

Gambaran karakteristik demografi pasien, gambaran karakteristik klinis pasien saat *switch* pengobatan, serta perbandingan kejadian infeksi oportunistik dan ketahanan hidup antar rejimen ditampilkan secara deskriptif. Perbandingan rejimen ARV lini kedua berdasarkan perubahan kadar CD4 dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Gambaran karakteristik demografi dan klinis pasien

Penelitian ini melibatkan 42 pasien HIV/AIDS yang diterapi dengan ARV lini kedua selama periode bulan Januari 2008 sampai dengan bulan Desember 2017 yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien HIV/AIDS dalam penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (57,14%) (Tabel I). Laki-laki lebih cenderung melakukan perilaku berisiko seperti menggunakan NAPZA (Narkotika Psikotropika dan Zat Adiktif Lainnya) dengan jarum suntik secara bergantian, berganti-ganti pasangan seksual, perilaku homoseksual, maupun berhubungan dengan pekerja seks komersial<sup>6</sup>. Sebagian besar pasien termasuk kelompok usia produktif dengan proporsi terbesar adalah kelompok umur 30-39 tahun (42,86%), 40-49 tahun (28,57%) dan 20-29 tahun (16,67%). Remaja di bawah usia 25 tahun rawan terpapar perilaku berisiko dan terinfeksi HIV/AIDS. Mereka yang sudah mulai melakukan perilaku berisiko pada usia remaja baru diketahui terinfeksi HIV/AIDS 5-10 tahun kemudian, karena infeksi ini membutuhkan waktu untuk menyerang kekebalan tubuh<sup>7</sup>.

Faktor risiko perlu diidentifikasi untuk mengetahui cara penularan pasien menderita HIV/AIDS. Faktor risiko terbanyak adalah kelompok heteroseksual (35,71%). Pendidikan pasien dengan persentase terbesar yaitu SMA (Sekolah Menengah Atas) sebesar 40,48%, diikuti perguruan tinggi (23,81%). Menurut Chodidjah dkk.<sup>8</sup>, tidak ada hubungan antara tingkat pengetahuan tentang HIV/AIDS dengan perilaku seksual pranikah pada remaja. Semakin tinggi tingkat pengetahuan remaja tentang HIV/AIDS tidak menjamin bahwa mereka akan berperilaku seksual pranikah yang aman dari resiko tertular HIV/AIDS.

Persentase pasien yang memiliki pekerjaan (69,05%) lebih besar dibandingkan yang tidak memiliki pekerjaan (28,57%). Hal ini menunjukkan bahwa justru dengan memiliki pekerjaan dan pendapatan membuka kesempatan bagi seseorang untuk melakukan perilaku risiko tinggi antara lain

pasangan seks yang banyak, berhubungan dengan pekerja seks komersial, serta menggunakan obat-obatan terlarang<sup>9</sup>. Domisili pasien dari luar Semarang (54,76%) lebih banyak dibandingkan pasien dari Semarang (45,24%). Hal ini menggambarkan cukup besarnya jumlah rujukan pasien dari luar Semarang, karena RSUP Dr. Kariadi Semarang merupakan salah satu rumah sakit rujukan pelayanan kesehatan ODHA di Indonesia yang melayani ARV lini kedua. Sebagian besar pasien pada penelitian ini berstatus telah menikah (53,28%).

ARV lini kedua yang digunakan di RSUP Dr. Kariadi terdiri dari 3 rejimen (Tabel II). Rejimen tersebut antara lain TDF+3TC+LPV/r (40,48%), TDF+FTC+LPV/r (19,05%), dan ZDV+3TC+LPV/r (40,48%). Alasan *switch* pengobatan ke ARV lini kedua didominasi oleh toksisitas ARV lini pertama. Hal ini sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 87 tahun 2014 bahwa *switch* ke ARV lini kedua tidak hanya dilakukan pada kasus kegagalan terapi saja. Jika terjadi toksisitas yang mengancam jiwa pada salah satu obat NNRTI (*Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*) dan pasien tidak dapat mentoleransi obat golongan NNRTI yang lain, maka dapat diberikan obat dari golongan PI (*Protease Inhibitor*), yang artinya pasien *switch* ke rejimen ARV lini kedua<sup>3</sup>. Kejadian toksisitas efavirens dan nevirapin cukup banyak menjadi alasan *switch* ke ARV lini kedua. Keduanya merupakan golongan NNRTI dan dapat menyebabkan *cross reactivity*, meskipun struktur molekul efavirens dan nevirapin sangat berbeda<sup>10</sup>.

Saat *switch*, sebanyak 18 pasien (42,86%) memiliki kadar CD4 < 100 sel/mm<sup>3</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa cukup banyak pasien yang melakukan *switch* pengobatan karena kegagalan imunologis. Salah satu kriteria kegagalan imunologis adalah CD4 persisten di bawah 100 sel/mm<sup>3</sup> setelah 6 bulan pengobatan ARV dengan kepatuhan tinggi<sup>3</sup>. Pasien dengan kadar CD4 < 100 sel/mm<sup>3</sup> berisiko tinggi terkena infeksi oportunistik, keganasan, berkembangnya AIDS, dan kematian<sup>11</sup>. Rata-rata CD4 saat *switch* sebesar

Tabel I. Karakteristik Demografi Pasien HIV/AIDS

Karakteristik	Variasi Kelompok	Jumlah (%) N = 42
Jenis kelamin	Laki-laki	24 (57,14)
	Perempuan	18 (42,86)
Umur (tahun)	< 20	1 (2,38)
	20 – 29	7 (16,67)
	30 – 39	18 (42,86)
	40 – 49	12 (28,57)
	≥ 50	4 (9,52)
Faktor Risiko	Heteroseksual	15 (35,71)
	Homoseksual	7 (16,67)
	NAPZA suntik	2 (4,76)
	Transfusi Darah	1 (2,38)
	Tidak diketahui	17 (40,48)
Pendidikan	SD	3 (7,14)
	SMP	3 (7,14)
	SMA	17 (40,48)
	Perguruan Tinggi	10 (23,81)
	Tidak diketahui	9 (21,43)
Pekerjaan	Bekerja	29 (69,05)
	Tidak bekerja	12 (28,57)
	Tidak diketahui	1 (2,38)
Domisili	Semarang	19 (45,24)
	Luar Semarang	23 (54,76)
Status Pernikahan	Belum Menikah	11 (26,19)
	Menikah	22 (52,38)
	Duda	1 (2,38)
	Janda	7 (16,67)
	Tidak diketahui	1 (2,38)

Keterangan: NAPZA: Narkotika Psikotropika dan Zat Adiktif Lainnya; SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas

164,68 ± 204,98 sel/mm<sup>3</sup>. Terdapat 16 pasien (38,09%) memiliki kadar CD4 ≥ 100 sel/mm<sup>3</sup>. Hal ini mendukung hasil penelitian bahwa sebagian besar pasien (57,14%) melakukan *switch* pengobatan karena toksisitas ARV lini pertama, tanpa mempertimbangkan kadar CD4.

Sebanyak 11 pasien (26,19%) memiliki *viral load* > 1000 kopi/ml, menunjukkan bahwa pasien mengalami kegagalan virologis yang menjadi pertimbangan untuk *switch* terapi ke ARV lini kedua, ditandai dengan *viral load* di atas 1000 kopi/ml berdasarkan 2 kali pemeriksaan dengan jarak 3-6 bulan<sup>3</sup>. Rata-rata *viral load* saat *switch* sebesar 154.726,14 ± 296.797,12 kopi/ml. Nilai *viral load* yang sangat

tinggi memiliki risiko lebih besar terjadi akumulasi resistensi, sehingga pasien harus segera dilakukan *switch* ke ARV lini kedua<sup>12</sup>. Pada penelitian ini, cukup banyak pasien yang tidak diketahui nilai *viral load* saat *switch* (66,67%) dikarenakan pemeriksaan *viral load* cukup mahal, belum tersedia di setiap unit layanan kesehatan, dan tidak selalu dilakukan pada setiap pasien HIV/AIDS<sup>13</sup>.

Infeksi oportunistik yang paling banyak terjadi saat pasien *switch* adalah tuberkulosis paru (16,67%). Selain merupakan infeksi oportunistik yang paling banyak terjadi, tuberkulosis adalah penyebab kematian terbesar pada pasien HIV/AIDS serta merupakan salah satu kriteria kegagalan

**Tabel II. Karakteristik Klinis Pasien HIV/AIDS saat *Switch* ke ARV Lini Kedua**

Karakteristik Klinis	Variasi Kelompok	Jumlah (%) N = 42
Rejimen ARV Lini Kedua	TDF+3TC+LPV/r	17 (40,48 %)
	TDF+FTC+LPV/r	8 (19,05 %)
	ZDV+3TC+LPV/r	17 (40,48 %)
Alasan <i>Switch</i>	<b>Kegagalan Terapi</b>	<b>18 (42,86 %)</b>
	Kegagalan imunologis	5 (11,90 %)
	Kegagalan virologis	2 (4,76 %)
	Kegagalan klinis	1 (2,38 %)
	Kegagalan imunologis dan virologis	8 (19,05 %)
	Kegagalan imunologis, virologis, dan klinis	2 (4,76 %)
	<b>Toksitas Antiretroviral</b>	<b>24 (57,14 %)</b>
	Toksitas efavirens	7 (16,67 %)
	Toksitas nevirapin	2 (4,76 %)
	Toksitas efavirens dan nevirapin	14 (33,33 %)
	Tidak diketahui	1 (2,38 %)
CD4 saat <i>Switch</i>	< 100 sel/mm <sup>3</sup>	18 (42,86 %)
	≥ 100 sel/mm <sup>3</sup>	16 (38,09 %)
	Tidak diketahui	8 (19,05 %)
Viral Load saat <i>Switch</i>	≤ 1000 kopi/ml	3 (7,14 %)
	> 1000 kopi/ml	11 (26,19 %)
	Tidak diketahui	28 (66,67 %)
Infeksi Oportunistik saat <i>Switch</i>	Herpes Zoster	1 (2,38 %)
	Tuberkulosis paru	7 (16,67 %)
	Toksoplasma serebri, Kandidiasis oral	2 (4,76 %)
	Tidak ada infeksi oportunistik	32 (76,19 %)

Keterangan: ARV: Antiretroviral; CD4: *Cluster of Differentiation 4*; TDF+3TC+LPV/r: Tenofovir, Lamivudin, Lopinavir/ritonavir; TDF+FTC+LPV/r: Tenofovir, Emtricitabin, Lopinavir/ritonavir ; ZDV+3TC+LPV/r: Zidovudin, Lamivudin, Lopinavir/ritonavir

klinis ARV. Sebagian besar pasien (76,19%) tidak terdiagnosis infeksi oportunistik saat *switch* ke ARV lini kedua. Sesuai dengan rekomendasi Kementerian Kesehatan RI, jika sudah terjadi kegagalan imunologis dan atau virologis, tidak perlu menunggu kriteria klinis terpenuhi (munculnya infeksi oportunistik baru atau berulang) untuk memulai *switch* ARV lini kedua. Hal ini karena kriteria klinis merupakan prediktor yang lemah untuk kegagalan terapi<sup>3,14</sup>.

#### **Luaran terapi rejimen ARV lini kedua**

##### **a. Kejadian infeksi oportunistik dan ketahanan hidup**

Sebanyak 37 pasien (88,10%) tidak menunjukkan adanya infeksi oportunistik baru atau berulang, dan hanya 5 pasien (11,90%) yang menderita infeksi oportunistik

setelah 6 bulan pengobatan ARV lini kedua. Sebagian besar pasien (97,62%) masih hidup dan hanya terdapat 1 pasien (2,38%) yang meninggal pada pengamatan bulan ke-6 (Tabel III). Secara deskriptif, persentase kejadian infeksi oportunistik hampir sama di antara ketiga rejimen. Kejadian infeksi oportunistik pada rejimen TDF+3TC+LPV/r dan ZDV+3TC+LPV/r masing-masing sebesar 11,76%, kemudian rejimen TDF+FTC+LPV/r sebesar 12,50%. Sedangkan kejadian kematian hanya terjadi pada rejimen ZDV+3TC+LPV/r sebanyak 1 pasien (5,88%). Menurut Ramadhani dkk.<sup>15</sup>, pada 6 bulan pertama pengobatan ARV lini kedua, *switch* terapi ke ARV lini kedua menurunkan kejadian infeksi oportunistik dan kematian (AHR 0,4; 95% CI; 0,2-0,7).

Tabel III. Kejadian Infeksi Oportunistik dan Ketahanan Hidup setelah 6 Bulan Terapi ARV Lini Kedua

No.	Rejimen	Infeksi oportunistik			Ketahanan hidup	
		Kategori	Jumlah (%)	Keterangan	Kategori	Jumlah (%)
1	TDF+3TC+LP V/r (N = 17)	Ada	2 (11,76%)	Tuberkulosis paru, kandidiasis oral	Hidup	17 (100%)
		Tidak ada	15 (88,24%)	-	Meninggal	0 (0%)
2	TDF+FTC+LP V/r (N = 8)	Ada	1 (12,50%)	Herpes simpleks	Hidup	8 (100%)
		Tidak ada	7 (87,50%)	-	Meninggal	0 (0%)
3	ZDV+3TC+L PV/r (N = 17)	Ada	2 (11,76%)	Herpes zoster, toksoplasma serebri	Hidup	16 (94,12%)
		Tidak ada	15 (88,24%)	-	Meninggal	1 (5,88%)
		<b>Ada</b>	<b>5 (11,90%)</b>		<b>Hidup</b>	<b>41</b>
<b>Semua Rejimen (N=42)</b>		<b>Tidak ada</b>	<b>37 (88,10%)</b>	-	<b>Meninggal</b>	<b>1 (2,38%)</b>

Keterangan : TDF+3TC+LPV/r : tenofovir, lamivudin, lopinavir/ritonavir; TDF+FTC+LPV/r : tenofovir, emtricitabin, lopinavir/ritonavir; ZDV+3TC+LPV/r : zidovudin, lamivudin, lopinavir/ritonavir.

Sebanyak 5 infeksi oportunistik ditemukan pada 5 pasien yang menerima ARV lini kedua selama 6 bulan pertama pengobatan, meliputi tuberkulosis paru, kandidiasis oral, herpes simpleks, herpes zoster, dan toksoplasma serebri. Berdasarkan penelitian oleh Thao dkk.<sup>16</sup>, tuberkulosis paru merupakan infeksi oportunistik penyebab kematian terbesar pada pasien yang menerima ARV lini kedua. Kandidiasis oral, herpes simpleks, dan toksoplasma juga merupakan penyebab kematian dengan kejadian yang lebih rendah. Tuberkulosis paru, toksoplasma serebri, dan herpes simpleks merupakan kriteria klinis kegagalan terapi ARV<sup>3</sup>. Perlu dilakukan evaluasi dan pendekatan khusus pada kelima pasien tersebut untuk mencegah terjadinya kegagalan terapi dan kematian.

Terdapat 1 pasien yang meninggal pada penelitian ini. Saat *switch*, pasien sudah menderita toksoplasma serebri, salah satu kondisi klinis stadium 4, dengan kadar CD4 dan *viral load* masing-masing sebesar 7 sel/mm<sup>3</sup> dan 13.238 kopi/ml. Pasien meninggal

setelah 4 bulan pengobatan ARV lini kedua karena muncul infeksi toksoplasma serebri berulang. Pasien dengan kadar CD4 yang rendah, *viral load* yang tinggi, dan stadium klinis 4 saat *switch* pengobatan berisiko tinggi mengalami kegagalan terapi dan kematian<sup>17</sup>.

#### b. Perubahan kadar CD4

Pengamatan perubahan kadar CD4 hanya melibatkan sebagian pasien yang memiliki data kadar CD4 sebelum dan sesudah terapi, karena tidak semua pasien mempunyai data kadar CD4 yang lengkap. Dari 42 pasien, hanya 15 pasien yang dapat diamati perubahan kadar CD4 bulan ke-6.

Sebanyak 14 pasien (93,33%) menunjukkan kenaikan kadar CD4 dan hanya 1 pasien (2,38%) yang mengalami penurunan kadar CD4. Nilai median CD4 saat *switch* adalah 130 (9 – 486) sel/mm<sup>3</sup>, naik menjadi 215 (65 – 1041) sel/mm<sup>3</sup>. Terdapat peningkatan kadar CD4 yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) antara sebelum mulai ARV lini kedua dengan sesudah 6 bulan pengobatan ARV lini

**Tabel IV. Perbandingan Kadar CD4 Sebelum dan 6 Bulan Sesudah ARV Lini Kedua**

	Median (minimum – maksimum) (sel/mm <sup>3</sup> )	Nilai P
Kadar CD4 saat <i>switch</i> (n = 15)	130 (9 – 486)	0,001*
Kadar CD4 pada bulan ke-6 (n = 15)	215 (65 – 1041)	

Keterangan: Uji *Wilcoxon*; \* Signifikan secara statistik ( $P < 0,05$ ); Kadar CD4 naik pada 14 subyek; turun pada 1 subyek

kedua (Tabel IV). Kenaikan CD4 juga ditunjukkan pada sebuah penelitian oleh Soorju dan Naidoo<sup>18</sup> di Afrika dengan nilai CD4 awal  $174,28 \pm 144,37$  sel/mm<sup>3</sup>, naik menjadi  $290,66 \pm 186,60$  sel/mm<sup>3</sup> ( $P < 0,001$ ).

Tidak terdapat perbedaan di antara ketiga rejimen ARV lini kedua dalam menaikkan kadar CD4 setelah 6 bulan pengobatan ARV lini kedua (Tabel V). Sehingga dapat dikatakan bahwa secara umum rejimen ARV lini kedua yang direkomendasikan oleh Kementerian Kesehatan RI memberikan luaran terapi yang baik dan sebanding. Menurut Patel dkk.<sup>19</sup>, rejimen ARV lini kedua berbasis lopinavir/ritonavir menyebabkan supresi viremia yang cepat dan peningkatan kadar CD4 yang lebih besar pada 6 bulan pertama pengobatan. Kenaikan CD4 yang signifikan pada penelitian ini, berdampak pada rendahnya kejadian infeksi oportunistik dan kematian. Hal tersebut sejalan dengan studi oleh Hakim dkk.<sup>20</sup> bahwa rejimen kombinasi ARV golongan NRTI (*Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor*) dan PI merupakan rejimen ARV lini kedua standar terbaik digunakan terutama pada negara dengan sumber daya terbatas. LPV/r menunjukkan aktivitas antivirus yang kuat ketika dikombinasikan dengan ARV golongan lain dan terbukti memiliki profil tolerabilitas yang baik.

Tenofovir dan zidovudin merupakan pilihan utama golongan NRTI yang direkomendasikan WHO untuk terapi pasien HIV/AIDS. Selain karena toksisitasnya yang rendah, keduanya juga menunjukkan efikasi yang sebanding<sup>21</sup>. Tidak ada perbedaan signifikan dalam hal respon imunologis, kegagalan virologis, dan kematian antara rejimen ARV lini kedua berbasis tenofovir dan

zidovudin pada rejimen ARV lini kedua<sup>22</sup>. Lamivudin dan emtricitabin ekuivalen secara klinis dan dapat saling menggantikan sehingga direkomendasikan oleh WHO menjadi komponen inti dari rejimen ARV lini pertama dan kedua<sup>23</sup>.

Keterbatasan penelitian ini antara lain banyaknya variabel penelitian yang tidak terkontrol dan jumlah sampel penelitian yang sedikit.

## KESIMPULAN

Persentase kejadian infeksi oportunistik hampir sama di antara ketiga rejimen ARV lini kedua (TDF+3TC+LPV/r, TDF+FTC+LPV/r, ZDV+3TC+LPV/r). Kematian hanya ditemukan pada rejimen ZDV+3TC+LPV/r. Tidak terdapat perbedaan perubahan kadar CD4 ( $p > 0,05$ ) di antara ketiga rejimen setelah 6 bulan pengobatan ARV lini kedua.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih diucapkan kepada RSUP Dr. Kariadi Semarang atas bantuan dana yang diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- UNAIDS. Global AIDS Update 2016. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf). Published 2016. Accessed April 6, 2018.
- Pusdatin Kemenkes RI. *Situasi Penyakit HIV/AIDS Di Indonesia*. Jakarta: InfoDATIN, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2016.
- Kemenkes RI. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 87 Tahun 2014 tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.

4. Jensen-Fangel S. The Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients. *Dan Med Bull.* 2004;51(4):371–92.
5. Ferradini L, Ouk V, Segeral O, et al. High Efficacy of Lopinavir/r-based Second-Line Antiretroviral Treatment After 24 Months of Follow Up at ESTHER/Calmette Hospital in Phnom Penh, Cambodia. *J Int AIDS Soc.* 2011;14(1):14. doi:10.1186/1758-2652-14-14.
6. BNN. Biaya Ekonomi dan Sosial Penyalahgunaan Narkoba di Indonesia. In: *Himpunan Hasil Penelitian Badan Narkotika Nasional 2003 Dan 2004*. Jakarta: Badan Narkotika Nasional; 2004.
7. KPAN. Strategi dan Rencana Aksi Nasional 2015-2019 Penanggulangan HIV dan AIDS di Indonesia. Sistem Informasi HIV/AIDS&IMS Online Kemenkes RI. <http://www.aidsindonesia.or.id/repo/ExSumLap5thnInd.pdf>. Published 2015. Accessed April 4, 2018.
8. Chodidjah S, Agustini N, Ungsianik T. Hubungan antara Pengetahuan tentang HIV/AIDS dengan Perilaku Seksual Pranikah pada Remaja. *J Keperawatan Indones.* 2004;8(2):50-53.
9. KPAN. Strategi Nasional Penanggulangan HIV dan AIDS 2007-2010. Yayasan Spiritia. <http://spiritia.or.id/dokumen/stranas07-10.pdf>. Published 2007. Accessed February 6, 2018.
10. Mehta U, Maartens G. Is It Safe to Switch between Efavirenz and Nevirapine in The Event of Toxicity? *Lancet Infect Dis.* 2007;7:733-738.
11. May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years after Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;62(12):1571-1577. doi:10.1093/cid/ciw183.
12. De Luca A, Sidumo ZJ, Zanelli G, et al. Accumulation of HIV-1 Drug Resistance in Patients on a Standard Thymidine Analogue-Based First Line Antiretroviral Therapy After Virological Failure: Implications for the Activity of Next-Line Regimens from a Longitudinal Study in Mozambique. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):605. doi:10.1186/s12879-017-2709-x.
13. Palombi L, Marazzi MC, Guidotti G, et al. Incidence and Predictors of Death, Retention, and Switch to Second-Line Regimens in Antiretroviral-Treated Patients in Sub-Saharan African Sites with Comprehensive Monitoring Availability. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):115-122. doi:10.1086/593312.
14. Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S. Integrated Therapy for HIV and Tuberculosis. *AIDS Res Ther.* 2016;13(1):1-12. doi:10.1186/s12981-016-0106-y.
15. Ramadhani HO, Bartlett JA, Thielman NM, et al. The Effect of Switching to Second-Line Antiretroviral Therapy on the Risk of Opportunistic Infections among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus in Northern Tanzania. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofw018. doi:10.1093/ofid/ofw018.
16. Thao VP, Quang VM, Wolbers M, et al. Second-Line HIV Therapy Outcomes and Determinants of Mortality at the Largest HIV Referral Center in Southern Vietnam. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1715. doi:10.1097/MD.0000000000001715
17. Tsegaye AT, Wubshet M, Awoke T, Addis Alene K. Predictors of Treatment Failure on Second-Line Antiretroviral Therapy Among Adults in Northwest Ethiopia: A Multicentre Retrospective Follow-up Study. *BMJ Open.* 2016;6(12):e012537. doi:10.1136/bmjopen-2016-012537
18. Soorju V, Naidoo P. Confirmation of Factors That Influence Antiretroviral

- Regimen Change and the Subsequent Patient Outcomes at a Regional Hospital in Rural Kwazulu-Natal. *African J Prim Heal Care Fam Med*. 2016;8(1):1-6. doi:10.4102/phcfm.v8i1.1171.
19. Patel D, Desai M, Shah AN, Dikshit RK. Early Outcome of Second Line Antiretroviral Therapy in Treatment-Experienced Human Immunodeficiency Virus Positive Patients. *Perspect Clin Res*. 2013;4(4):215-220. doi:10.4103/2229-3485.120170.
  20. Hakim JG, Thompson J, Kityo C, et al. Lopinavir Plus Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors, Lopinavir Plus Raltegravir, or Lopinavir Monotherapy for Second-Line Treatment of HIV (EARNEST): 144-Week Follow-up Results from a Randomised Controlled Trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(1):47-57. doi:10.1016/S1473-3099(17)30630-8
  21. WHO. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
  22. Wandeler G, Rohr J, Chi BH, et al. Tenofovir or Zidovudine in Second-Line Antiretroviral Therapy After Stavudine Failure in Southern Africa. *Antivir Ther*. 2014;19(5):521-525. doi:10.3851/IMP2710.
  23. Ford N, Shubber Z, Hill A, et al. Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Wainberg M, ed. *PLoS One*. 2013;8(11):e79981. doi:10.1371/journal.pone.0079981.