



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/90/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA HIV

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penanggulangan infeksi HIV memerlukan komitmen dan dialog berkesinambungan antar disiplin ilmu, tenaga kesehatan, pengambil keputusan, pelaksana program dan masyarakat;
- b. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran dilaksanakan sesuai standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk pedoman nasional pelayanan kedokteran dan standar prosedur operasional;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV;

- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945);

Memperhatikan : Surat Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia Nomor 06/PDPAI/IX/2018 tanggal 17 September 2018.

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HIV.

- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV, yang selanjutnya disebut PNPk HIV merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPk HIV sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk HIV sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk HIV sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk HIV dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk HIV dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 19 Februari 2019

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
NOMOR HK.01.07/MENKES/90/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA HIV

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Secara global upaya penanggulangan HIV menunjukkan hasil yang menggembirakan. Para pakar memperkirakan pada tahun 2030 infeksi HIV tidak lagi menjadi masalah kesehatan yang penting. Keberhasilan upaya penanggulangan ini tidak terlepas dari pedoman *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) dan WHO serta kerjasama internasional. Begitu pula jaringan akademisi, pengambil keputusan, dan komunitas, yang bersama-sama menyusun strategi dan mengimplementasikan penanggulangan infeksi HIV, serta menilai hasil penanggulangan tersebut.

Di Indonesia, upaya penanggulangan infeksi HIV juga menunjukkan hasil yang menggembirakan meski sejumlah kendala masih harus diatasi. Komitmen Indonesia bersama negara lain untuk melakukan pendekatan *fast track* 90-90-90 dengan cara mendeteksi orang yang terinfeksi pada 90% orang yang diperkirakan terinfeksi, memberikan terapi antiretroviral (ARV) dini pada 90% orang yang terinfeksi, serta mampu mencapai keadaan virus tak terdeteksi pada 90% orang yang minum ARV. Pendekatan *fast track* ini diharapkan dapat menurunkan angka infeksi baru HIV secara tajam, sesuai dengan capaian pembangunan berkelanjutan atau *sustainable development goals* (SDGs).

B. Permasalahan

Berbagai permasalahan harus kita hadapi dalam upaya penanggulangan infeksi HIV di Indonesia, antara lain:

1. Perlunya pemahaman masyarakat tentang infeksi HIV yang lebih baik mengenai cara penularan dan penanggulangannya
2. Perlunya peningkatan jumlah tes HIV yang dilaksanakan di masyarakat
3. Layanan HIV yang terintegrasi, tidak terpisah dan eksklusif sehingga dapat menurunkan risiko stigma
4. Dibutuhkan pemahaman semua tenaga kesehatan dan disiplin ilmu dalam upaya penanggulangan infeksi HIV
5. Distribusi tes HIV serta obat ARV yang tersebar secara merata dan dapat dijangkau oleh seluruh masyarakat
6. Optimasi peran swasta dalam upaya penanggulangan

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, diperlukan dialog berkesinambungan antara disiplin ilmu, antara tenaga kesehatan, dan juga dialog antara pengambil kebijakan, pelaksana program, dan masyarakat.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Pedoman ini dibuat dengan tujuan sebagai pedoman dalam diagnosis dan tata laksana HIV di setiap strata fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes)

2. Tujuan khusus

- a. Memberikan rekomendasi berbasis bukti tentang diagnosis HIV
- b. Memberikan rekomendasi berbasis bukti tentang cara pemberian terapi ARV untuk dewasa dan anak, serta pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak terutama pada daerah dengan sumber daya terbatas
- c. Memberikan rekomendasi berbasis bukti tata laksana infeksi oportunistik dan komorbiditas pada pasien HIV

D. Sasaran

1. Para pengelola program pengendalian HIV/AIDS Kementerian Kesehatan di tingkat nasional, provinsi, dan kabupaten/kota serta perencana kesehatan lain yang terlibat dalam program perawatan dan pengobatan HIV sebagai rujukan untuk perencanaan program.

2. Klinisi di klinik, rumah sakit, atau layanan kesehatan lain yang mengelola pasien dengan HIV/AIDS dan memberikan terapi ARV.

BAB II METODOLOGI

Acuan dasar untuk penyusunan pedoman nasional pelayanan kedokteran (PNPK) ini adalah *consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2016* yang dikeluarkan oleh WHO. Panduan ini mengikuti prinsip yang terdapat pada sistem *grading of recommendations assessment, development and evaluation* (GRADE) dalam menyusun penilaian kualitas bukti dari tingkat tinggi (A) hingga tingkat sangat rendah (D) sesuai tabel 1, serta menentukan kekuatan rekomendasi yaitu rekomendasi kuat (1) dan rekomendasi sesuai kondisi (2), seperti di tabel 2.

Tabel 1. Penentuan kualitas bukti (*quality of evidence*)

Metodologi yang mendasari A. Kualitas bukti tinggi B. Kualitas bukti sedang C. Kualitas bukti rendah D. Kualitas bukti sangat rendah

Tabel 2. Tingkat rekomendasi

1. Rekomendasi kuat 2. Rekomendasi sesuai kondisi
--

Panel pakar kemudian membahas tiap butir rekomendasi mengacu pada kemampulaksanaan rekomendasi tersebut di Indonesia dengan tetap mempertahankan kualitas pelayanan kesehatan berbasis bukti. Panel tersusun dari berbagai ahli meliputi spesialis penyakit dalam, spesialis anak, spesialis obstetri dan ginekologi, spesialis paru, spesialis neurologi, spesialis dermatovenereologi, spesialis kedokteran jiwa, spesialis patologi klinik, spesialis penyakit mulut, dan paliatif.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Diagnosis HIV

Tes HIV harus mengikuti prinsip berupa 5 komponen dasar yang telah disepakati secara global yaitu 5C (*informed consent, confidentiality, counseling, correct test results, connections to care, treatment and prevention services*). Prinsip 5C harus diterapkan pada semua model layanan testing dan konseling (TK) HIV. Alur layanan tes HIV dapat dilihat pada lampiran 1.

Ketersediaan rujukan efektif ke fasyankes yang menyediakan terapi ARV (*connections to care, treatment and prevention services*) merupakan komponen yang sangat penting setelah diagnosis HIV. Pada studi observasi populasi kunci di 4 kota Indonesia menunjukkan bahwa kemungkinan memulai terapi ARV lebih besar jika tes dilakukan pada tempat yang juga menyediakan layanan pencegahan serta perawatan, dukungan, dan pengobatan (PDP).⁸ Suatu tinjauan pustaka sistematis mengenai pelaksanaan tes dan konseling atas inisiatif petugas kesehatan juga menunjukkan bahwa dukungan sistem kesehatan merupakan komponen penting untuk kelangsungan penanganan ODHA.

1. Tes diagnosis HIV

Diagnosis HIV dapat ditegakkan dengan menggunakan 2 metode pemeriksaan, yaitu pemeriksaan serologis dan virologis.

a. Metode pemeriksaan serologis

Antibodi dan antigen dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis. Adapun metode pemeriksaan serologis yang sering digunakan adalah

- 1) *rapid immunochromatography test* (tes cepat)
- 2) EIA (*enzyme immunoassay*)

Secara umum tujuan pemeriksaan tes cepat dan EIA adalah sama, yaitu mendeteksi antibodi saja (generasi pertama) atau antigen dan antibodi (generasi ketiga dan keempat). Metode western blot sudah tidak digunakan sebagai standar konfirmasi diagnosis HIV lagi di Indonesia.

b. Metode pemeriksaan virologis

Pemeriksaan virologis dilakukan dengan pemeriksaan DNA HIV dan RNA HIV. Saat ini pemeriksaan DNA HIV secara kualitatif di Indonesia lebih banyak digunakan untuk diagnosis HIV pada bayi. Pada daerah yang tidak memiliki sarana pemeriksaan DNA HIV, untuk menegakkan diagnosis dapat menggunakan pemeriksaan RNA HIV yang bersifat kuantitatif atau merujuk ke tempat yang mempunyai sarana pemeriksaan DNA HIV dengan menggunakan tetes darah kering (*dried blood spot* [DBS]).

Pemeriksaan virologis digunakan untuk mendiagnosis HIV pada :

- 1) bayi berusia dibawah 18 bulan.
- 2) infeksi HIV primer.
- 3) kasus terminal dengan hasil pemeriksaan antibodi negatif namun gejala klinis sangat mendukung ke arah AIDS.
- 4) konfirmasi hasil inkonklusif atau konfirmasi untuk dua hasil laboratorium yang berbeda.

Hasil pemeriksaan HIV dikatakan positif apabila:

- 1) tiga hasil pemeriksaan serologis dengan tiga metode atau reagen berbeda menunjukkan hasil reaktif.
- 2) pemeriksaan virologis kuantitatif atau kualitatif terdeteksi HIV.

Strategi pemeriksaan yang digunakan diasumsikan mempunyai sensitivitas minimal 99% (batas bawah IK 95%) dan spesifisitas minimal 98% (batas bawah IK 95%), sehingga menghasilkan nilai duga positif sebesar 99% atau lebih. Strategi pemeriksaan yang dilakukan di laboratorium atau di komunitas harus memberikan hasil yang sama. Strategi ini dapat diaplikasikan pada semua format tes serologis. Semua personel yang terlibat, baik tenaga laboratorium maupun pekerja kesehatan yang telah dilatih, dalam melakukan tes, termasuk pengambilan spesimen, prosedur pemeriksaan, pelaporan status HIV harus berpedoman pada strategi tes ini. Kombinasi tes cepat atau kombinasi tes cepat dan EIA dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi EIA/western blot.

2. Diagnosis infeksi HIV pada anak berusia <18 bulan

Mortalitas tertinggi balita terinfeksi HIV yang tidak mendapatkan terapi terjadi pada usia pertama kehidupan. Diagnosis dini merupakan salah satu upaya untuk menghindari kematian tersebut. Diagnosis definitif infeksi HIV pada anak berusia <18 bulan hanya dapat dilakukan dengan menggunakan tes virologis (lampiran 2). Uji serologis tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis definitif infeksi HIV pada anak berusia <18 bulan karena terdapat transfer transplasental antibodi maternal terhadap HIV.

Spesifitas PCR RNA HIV mencapai 100% saat lahir, usia 1, 3, dan 6 bulan. Spesifitas tersebut tidak berbeda dengan spesifitas PCR DNA HIV. Uji yang dilakukan segera saat lahir akan mendeteksi bayi yang terinfeksi intrauterin. Uji PCR RNA HIV dapat mengidentifikasi bayi terinfeksi HIV sebesar 25-85% pada usia satu minggu pertama; 89% pada usia satu bulan; 90-100% pada usia 2-3. Uji PCR DNA HIV mempunyai spesifitas sebesar 99,8% saat lahir, dan 100% pada usia 1,3, dan 6 bulan. Uji PCR DNA HIV dapat mengidentifikasi bayi terinfeksi HIV sebesar 20-55% pada usia satu minggu pertama; 90% pada usia 2-4 minggu; 100% pada usia 3-6 bulan.

Penentuan saat pemeriksaan yang tepat untuk mendiagnosis infeksi HIV pada bayi ditentukan oleh beberapa faktor, di antaranya estimasi saat infeksi terjadi (intrauterin, intrapartum, pasca-natal), sensitivitas, spesifisitas dan nilai duga uji yang digunakan; risiko mortalitas terhadap usia; dan retensi pemeriksaan sampai dengan tata laksana. *World Health Organization* merekomendasikan pemeriksaan uji virologis pertama dilakukan pada usia 4-6 minggu. Bayi dengan risiko tinggi harus mendapatkan pemeriksaan PCR tambahan pada saat lahir dan usia 4 bulan (jika hasil PCR pertama negatif).

Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan PCR DNA dan RNA untuk menegakkan diagnosis infeksi HIV yang dilakukan segera saat lahir memiliki hasil yang tidak begitu baik. Pemeriksaan virologis pada usia 1-2 bulan bertujuan untuk memaksimalkan

deteksi infeksi HIV pada bayi. Penelitian terhadap 1567 bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV yang membandingkan akurasi uji PCR RNA HIV dan PCR DNA HIV mendapatkan akurasi keduanya serupa dengan masing-masing sensitivitas sebesar 100% pada usia 3 bulan. Sensitivitas terendah didapatkan pada saat pemeriksaan segera setelah lahir (PCR DNA HIV: 55%; PCR RNA HIV: 58%) dan meningkat pada usia 1 bulan (89%) dan 3 bulan (100%).

Pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki akses uji virologis HIV, diagnosis presumtif infeksi HIV ditegakkan pada anak berusia <18 bulan apabila didapatkan kelainan terkait HIV disertai hasil serologis HIV yang seropositif. Kriteria diagnosis presumtif infeksi HIV memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar masing-masing 68.9% dan 81% untuk mengidentifikasi infeksi HIV pada anak <18 bulan (lampiran 2). Kriteria tersebut memiliki akurasi optimal untuk menegakkan diagnosis infeksi HIV presumtif pada usia 9-12 bulan. Penegakan diagnosis infeksi HIV presumtif harus segera dikonfirmasi secepatnya menggunakan uji virologis (PCR DNA HIV) atau uji serologis setelah anak berusia >18 bulan.

3. Diagnosis HIV pada anak > 18 bulan, remaja dan dewasa

Terdapat tiga jenis tes antibodi untuk menegakkan diagnosis HIV pada anak >18 bulan, remaja, dan dewasa (lampiran 3). Hasil pemeriksaan anti-HIV dapat berupa reaktif, non-reaktif (negatif), dan tidak dapat ditentukan (inkonklusif).

Hasil yang belum terkonfirmasi didapatkan jika tes HIV pertama reaktif namun pemeriksaan tambahan tidak dilakukan pada kunjungan yang sama untuk konfirmasi diagnosis HIV. Hal ini terjadi pada daerah yang menerapkan satu kali pemeriksaan, suatu pendekatan yang dinamakan “tes untuk triase”. Konselor dan penyedia layanan tes bertanggung jawab menjelaskan bahwa hasil yang didapatkan bukan merupakan diagnosis HIV dan memerlukan konfirmasi serta merujuk klien dengan hasil reaktif ke tempat dimana diagnosis HIV dapat ditentukan. Pasien dimotivasi untuk sesegera mungkin ke fasilitas pemeriksaan selanjutnya.

4. Tes ulang pada periode jendela

Pada sebagian besar kondisi, konseling pasca-tes menganjurkan pasien dengan hasil tes HIV negatif untuk melakukan tes ulang. Tes ulang dimaksudkan untuk mengeluarkan

kemungkinan infeksi akut pada periode yang terlalu dini untuk melakukan tes diagnostik (periode jendela). Meski demikian tes ulang hanya perlu dilakukan pada individu dengan HIV negatif yang baru saja mendapat atau sedang memiliki risiko pajanan.

Pada beberapa orang terduga terpapar secara spesifik atau berisiko tinggi dapat disarankan tes ulang setelah 4 hingga 6 minggu. Orang berisiko tinggi seperti populasi kunci, dianjurkan melakukan tes ulang secara regular setiap tahun. Tes ulang memberikan kesempatan untuk memberikan kepastian diagnosis HIV secara dini dan untuk mendapatkan edukasi mengenai pencegahan HIV.

Pada daerah dengan prevalens tinggi, tes ulang HIV pada wanita hamil dapat dilakukan pada kehamilan lanjut, persalinan, atau sesegera mungkin setelah persalinan.

Rekomendasi
Uji diagnostik yang digunakan pada anak berusia <18 bulan adalah uji virologis (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)
Uji diagnostik yang digunakan pada anak > 18 bulan, remaja dan orang dewasa adalah uji serologis dengan strategi diagnosis HIV berdasarkan hasil tiga tes sekuensial reaktif (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)

B. Pencegahan penularan infeksi HIV

1. Pencegahan penularan infeksi HIV dengan pengobatan ARV

Studi *HIV prevention trial network* (HPTN) 052 membuktikan bahwa terapi ARV merupakan pencegahan penularan HIV paling efektif saat ini. Pemberian ARV lebih dini dapat menurunkan penularan HIV sebesar 93% pada pasangan seksual non-HIV (pasangan serodiskordan). Supresi kadar *viral load* dengan menggunakan ARV terbukti berhubungan dengan konsentrasi virus pada sekresi genital yang rendah. Upaya pencegahan dengan menggunakan ARV ini merupakan bagian dari *treatment as prevention* (TasP).

Sangat penting untuk disadari bahwa penurunan jumlah virus akibat terapi ARV harus disertai dengan pengurangan perilaku

berisiko, sehingga penggunaan ARV secara konsisten dengan paduan yang tepat, penggunaan kondom yang konsisten, perilaku seks dan NAPZA yang aman, pengobatan infeksi menular seksual yang konsisten dengan paduan yang tepat, mutlak diperlukan untuk pencegahan penularan HIV. Upaya ini yang disebut dengan *positive prevention*.

Rekomendasi

Terapi ARV harus diikuti dengan pengurangan perilaku berisiko dalam upaya pencegahan transmisi HIV (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

2. Pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak

Transmisi vertikal merupakan metode penularan infeksi HIV dari seorang ibu kepada bayinya melalui salah satu tahapan yaitu pada saat intrauterin, intrapartum, atau pasca-natal (saat menyusui). Transmisi vertikal berperan sebagai metode penularan utama (92%) infeksi HIV pada anak berusia <13 tahun. Transmisi intrauterin terjadi melalui penyebaran hematogen melewati plasenta atau *ascending infection* ke cairan dan membran amnion. Transmisi saat persalinan terjadi melalui kontak mukokutan antara bayi dengan darah ibu, cairan amnion, dan sekret servikovaginal saat melewati jalan lahir. Transmisi saat persalinan juga dapat terjadi melalui *ascending infection* dari serviks serta transfusi fetal maternal saat uterus berkontraksi pada saat persalinan.

Sebelum ditemukannya metode intervensi preventif yang efektif, angka transmisi vertikal HIV pada bayi yang tidak mendapat ASI sebesar 15–30%, sedangkan bayi yang mendapat ASI sebesar 25–45%. Transmisi vertikal intrauterin memiliki risiko sebesar 5–10%, sedangkan saat persalinan sebesar 10–20%. Pada populasi yang mendapatkan ASI risiko penularan infeksi HIV pada saat menyusui adalah sebesar 5–20%. Intervensi pencegahan penularan infeksi HIV dari ibu ke anak yang efektif dapat menurunkan angka transmisi vertikal hingga kurang dari 2%.

Pencegahan penularan infeksi HIV dari ibu ke anak (PPIA) didefinisikan sebagai intervensi pencegahan infeksi HIV dari ibu

kepada bayi. Intervensi pencegahan tersebut meliputi penanganan komprehensif dan berkelanjutan pada perempuan dengan HIV sejak sebelum kehamilan hingga setelah kehamilan serta termasuk penanganan bayi lahir dari ibu HIV. Empat pendekatan komprehensif untuk mencegah transmisi vertikal HIV, yaitu:

- a. Pencegahan primer infeksi HIV pada wanita usia reproduksi
- b. Pencegahan kehamilan yang tidak diinginkan pada wanita terinfeksi HIV
- c. Pencegahan transmisi vertikal HIV dari ibu kepada bayi
- d. Penyediaan terapi, perawatan dan dukungan yang baik bagi ibu dengan HIV, serta anak dan keluarganya.

Untuk menjangkau sasaran ibu hamil dan wanita usia subur, layanan PPIA dilaksanakan melalui paket layanan kesehatan reproduksi, khususnya layanan kesehatan ibu dan anak (KIA), keluarga berencana (KB) dan kesehatan reproduksi remaja. Pada layanan KIA, karena mempunyai sasaran dan pendekatan yang serupa, layanan PPIA saat ini diintegrasikan dengan upaya pencegahan hepatitis B dan sifilis kongenital.

Pintu masuk layanan PPIA adalah tes HIV pada ibu hamil. Bersamaan dengan pemeriksaan rutin lainnya pada layanan antenatal terpadu, tes HIV, hepatitis B, dan sifilis merupakan standar yang harus dilakukan pada kunjungan ke fasyankes.

Apabila ibu diketahui terinfeksi HIV, upaya pencegahan selanjutnya bertujuan agar bayi yang dilahirkan terbebas dari HIV, serta ibu dan bayi tetap hidup dan sehat. Upaya ini terdiri dari pemberian terapi ARV pada ibu hamil, persalinan yang aman, pemberian terapi ARV profilaksis pada bayi dan pemberian nutrisi yang aman pada bayi. Bagan tata laksana pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak dapat dilihat pada lampiran 4 dan 5.

- a. Pemberian terapi ARV bagi ODHA hamil

Metode paling efektif untuk mencegah transmisi vertikal HIV adalah dengan menurunkan jumlah virus HIV dalam darah ibu. Efektivitas penggunaan ARV maternal untuk mencegah transmisi vertikal dibuktikan dalam telaah sistematik yang dilakukan oleh Siegfried, dkk. Telaah sistematik tersebut dilakukan pada 25 uji klinis yang

memberikan ARV profilaksis maupun terapi ARV kombinasi kepada ibu untuk mencegah transmisi infeksi HIV dari ibu ke anak. Terapi ARV kombinasi terbukti merupakan terapi yang paling efektif untuk mencegah transmisi infeksi HIV dari ibu ke anak [efektivitas pada usia 12 bulan sebesar 42,1% (IK 95% 0,6 – 83,5%)].

Seluruh ibu hamil dengan infeksi HIV harus diberi terapi ARV, tanpa melihat jumlah CD4. Kehamilan sendiri merupakan indikasi pemberian ARV yang dilanjutkan seumur hidup. Pemeriksaan CD4 dapat dilakukan untuk memantau hasil pengobatan, namun bukan sebagai acuan untuk memulai terapi.

Semua jenis paduan ARV yang ada di Indonesia dapat digunakan pada ibu hamil. Pilihan paduan terapi ARV pada ibu hamil sama dengan pilihan paduan terapi ARV pada orang dewasa lainnya. Efavirenz (EFV) yang dulu tidak boleh diberikan pada trimester pertama, belakangan tidak terbukti menunjukkan efek teratogenik. *World Health Organization* mengeluarkan rekomendasi penggunaan EFV pada ibu hamil sejak tahun 2012. Terapi ARV dapat segera dimulai setelah ibu didiagnosis HIV. Ibu yang sudah mendapat terapi ARV sebelum kehamilan dapat diteruskan tanpa perlu menyesuaikan paduan. Terapi ARV tetap diteruskan sampai seumur hidup. Pada satu telaah sistematis, pilihan B+ (ODHA hamil mendapat terapi ARV dan melanjutkan hingga seumur hidup) memiliki keuntungan dibandingkan perempuan yang menghentikan terapi ARV setelah persalinan, baik secara klinis maupun imunologis. Kejadian *lost to follow up* didapatkan lebih tinggi pada perempuan yang tidak mendapat terapi ARV setelah melahirkan.

Rekomendasi

Semua ibu hamil dengan HIV harus diberi terapi ARV, tanpa harus menunggu pemeriksaan jumlah CD4, karena kehamilan itu sendiri merupakan indikasi pemberian terapi ARV yang dilanjutkan seumur hidup (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

b. Prosedur persalinan yang aman

Dua pertiga transmisi vertikal infeksi HIV pada populasi ibu tidak menyusui terjadi pada masa akhir kehamilan hingga persalinan. Telaah sistematis terhadap 15 studi kohort prospektif untuk mengetahui hubungan antara prosedur bedah sesar dengan transmisi vertikal HIV dilakukan oleh *the International Perinatal HIV Group* terhadap 8.533 pasangan ibu dan anak. Studi tersebut membuktikan bahwa prosedur bedah sesar elektif menurunkan risiko transmisi vertikal HIV sebesar 50% bila dibandingkan dengan metode persalinan lain [RO 0,43 (IK 95% 0,33–0,56)].

Efektivitas persalinan bedah sesar untuk mencegah transmisi HIV mulai diteliti kembali setelah era penggunaan ARV maternal profilaksis meluas. Boer, dkk. melakukan studi kohort pada 143 ODHA hamil di Belanda yang sebagian besar (62%) melakukan persalinan per vaginam. Studi tersebut melaporkan tidak didapatkan transmisi vertikal pada semua bayi [0% (IK 95% 0–2,1%)]. Studi kohort pada 8.977 ODHA hamil dalam kurun waktu tahun 2000–2010 di Perancis melaporkan tidak didapatkan perbedaan bermakna kejadian transmisi vertikal HIV terhadap metode persalinan pada kelahiran cukup bulan (≥ 37 minggu). Studi kohort yang dilakukan pada 2.297 ODHA hamil dalam kurun waktu tahun 2002–2013 di Amerika Serikat dan Puerto Rico memberikan hasil yang serupa. Studi ini menyimpulkan metode persalinan tidak berpengaruh terhadap kejadian transmisi vertikal HIV pada ODHA hamil yang dalam terapi ARV.

Berbagai negara maju merekomendasikan prosedur bedah sesar elektif pada usia gestasi 38 minggu hanya bagi ibu terinfeksi HIV dengan batasan *viral load* tertentu, yaitu >1000 kopi/mL di Amerika Serikat, Kanada, dan Spanyol, ≥ 400 kopi/mL di Perancis, dan >50 kopi/mL di Inggris dan Swedia. Pada negara berkembang yang tidak dapat memastikan ketersediaan fasilitas dan tenaga kesehatan untuk melakukan prosedur bedah sesar pada ODHA hamil, rekomendasi prosedur persalinan terpilih disesuaikan dengan menimbang

manfaat dan risiko. Rekomendasi persalinan pada negara berkembang lebih menekankan kepada pentingnya pencegahan infeksi melalui kewaspadaan standar, menghindari pemecahan selaput ketuban, dan tindakan invasif seperti episiotomi untuk menurunkan kemungkinan transmisi vertikal HIV.

Rekomendasi

Bedah sesar elektif pada usia gestasi 38 minggu untuk mengurangi risiko transmisi vertikal infeksi HIV dilakukan pada ODHA hamil dengan *viral load* ≥ 1000 kopi/mL atau yang *viral load* tidak diketahui pada trimester ketiga kehamilan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Bedah sesar elektif untuk mengurangi risiko transmisi vertikal tidak dilakukan secara rutin pada ODHA hamil dengan *viral load* < 1000 kopi/mL, kecuali atas indikasi obstetri (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

c. Pemberian profilaksis ARV untuk bayi lahir dari ibu HIV

Seluruh bayi lahir dari ibu HIV wajib mendapatkan ARV profilaksis. Pemberian ARV profilaksis dengan dosis sesuai gestasi (lampiran 5) sebaiknya mulai diberikan pada usia 6-12 jam setelah lahir, atau setidaknya-tidaknya kurang dari usia 72 jam. Pemberian ARV pada bayi yang lahir dari ibu HIV bertujuan untuk mencegah transmisi HIV yang terjadi terutama pada saat persalinan dan menyusui. Prinsip pemberian ARV profilaksis pada bayi lahir dari ibu HIV adalah sebagai pencegahan pasca-pajanan (PPP) yang bertujuan untuk menurunkan risiko infeksi HIV setelah mendapat pajanan potensial.

Profilaksis dengan menggunakan zidovudine (AZT) monoterapi selama 6 minggu terbukti efektif untuk mencegah transmisi vertikal HIV pada bayi yang lahir dari ibu yang mendapat ARV dan jumlah virus HIV di darahnya tidak terdeteksi. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group (ACTG)* protokol 076 membuktikan pemberian AZT per oral saat kehamilan dan intravena (IV) saat persalinan pada ODHA hamil yang dilanjutkan dengan pemberian AZT per oral (2mg/kg/kali setiap 6 jam) pada bayi yang dilahirkannya sampai dengan usia 6 minggu menurunkan risiko transmisi vertikal HIV sebesar 67,5% (IK 95% 40,7–82,1%) bila dibandingkan dengan plasebo. Pilihan lain yang lebih mudah diberikan dan direkomendasikan adalah AZT 4mg/kg setiap 12 jam.

Penggunaan kombinasi dua ARV profilaksis pada bayi terpajan HIV yang mendapatkan ASI memiliki efektivitas yang cukup baik dalam menurunkan transmisi vertikal. Penelitian di Malawi terhadap 3.016 bayi terpajan HIV yang diberi ASI mendapatkan angka transmisi vertikal saat usia 9 bulan pada kelompok kontrol (NVP dosis tunggal dan AZT satu minggu) adalah 10,6%. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat AZT satu minggu dan NVP selama 14 minggu (5,2%) dan kombinasi NVP dan AZT selama 14 minggu (6,4%). Masalah yang kemudian timbul dengan penggunaan kombinasi NVP dan AZT pada bayi terpajan HIV yang diberikan ASI adalah angka resistensi NVP lebih tinggi. Penelitian lanjutan dari penelitian penggunaan kombinasi ARV pada bayi yang diberikan ASI mendapatkan angka resistensi NVP pada usia 6 bulan sebesar 82,6%. Penelitian Nelson, dkk. mendapatkan angka resistensi NVP sebesar 56% pada bayi yang mendapat profilaksis NVP. Angka tersebut lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol (11%) dan kelompok profilaksis terapi ARV kombinasi maternal (6%) ($p=0.004$).

Bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV yang mendapatkan pengganti ASI (PASI) diberikan profilaksis zidovudin dengan dosis sesuai usia gestasi selama 6 minggu (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).

Apabila bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV mendapatkan ASI, maka profilaksis yang diberikan adalah zidovudin dan nevirapin dengan dosis sesuai usia gestasi selama 6 minggu dengan syarat ibu harus dalam terapi ARV kombinasi (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti tinggi*).

d. Nutrisi untuk bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV

Nutrisi merupakan salah satu hal terpenting untuk mewujudkan pertumbuhan dan perkembangan bayi yang optimal. Tidak dapat dipungkiri ASI adalah nutrisi terbaik untuk bayi pada masa enam bulan pertama kehidupan. Praktik menyusui berkontribusi memenuhi nutrisi bayi secara optimal, melindungi terhadap infeksi yang sering didapat pada usia balita, menurunkan mortalitas secara signifikan, dan memiliki efek kontrasepsi kepada ibu. Risiko tertinggi transmisi virus HIV pada periode pasca-natal terjadi pada hari-hari pertama laktasi saat kolostrum diproduksi. Kolostrum dilaporkan memiliki jumlah virus tertinggi dibandingkan produksi ASI selanjutnya, meskipun begitu risiko transmisi HIV melalui ASI tetap ada sampai pemberian ASI dihentikan.

Menyusui terbukti berperan dalam proses transmisi vertikal. Penelitian observasional pada 672 bayi dari ibu terinfeksi HIV yang tidak terbukti mengalami transmisi vertikal HIV intrauterin namun angka transmisi vertikal pasca-natal saat akhir usia 1, 12, 18, dan 24 bulan berturut-turut adalah 3,5%; 7%; 8,9%; dan 10,3%. Uji klinis acak yang membagi 401 pasangan ibu dan bayi di Kenya ke dalam kelompok menyusui dan susu formula, menyimpulkan sebesar 16,2% transmisi vertikal HIV diakibatkan oleh menyusui. Transmisi vertikal HIV pasca-natal tersebut berkontribusi terhadap hampir setengah (42%) dari angka transmisi vertikal HIV.

Telaah sistematik oleh White, dkk. pada tahun 2014 terhadap tujuh uji klinis acak yang memberikan ARV maternal maupun ARV profilaksis pada bayinya menyimpulkan penggunaan ARV cukup efektif mencegah transmisi HIV pasca-natal terutama pada populasi ibu di negara berkembang yang syarat AFASS (*acceptable, feasible, affordable, sustainable, and safe*) untuk PASI tidak terpenuhi.

Telaah sistematik lain dilakukan oleh Chikungu, dkk. pada tahun 2016 terhadap 11 studi yang terdiri dari 7 studi observasi dan 4 studi kohort pasca-uji klinis. Angka transmisi vertikal HIV kumulatif pada usia 6 bulan adalah 3.54% (IK 95% 1,15-5,93%) dengan heterogenitas antara studi (I^2) 94%. Angka transmisi pasca-natal antara usia 4-6 minggu sampai dengan 6 bulan adalah 1,08% (IK 95% 0,32-1,85%) dengan heterogenitas antar studi yang besar ($I^2=66,4\%$). Angka transmisi vertikal HIV kumulatif pada usia 12 bulan adalah 2,93% (IK 95% 0,68-5,18) dengan heterogenitas antar studi yang juga besar ($I^2=71,2\%$). Telaah sistematik tersebut memiliki beberapa kelemahan diantaranya risiko bias dan heterogenitas serta inkonsistensi antar studi yang cukup besar. Penelitian observasional di sebuah senter di Indonesia yang menggunakan protokol PPIA menggunakan pengganti ASI (PASI) mendapatkan angka transmisi 0%. Bayi terpajan HIV pada penelitian ini juga memiliki morbiditas (diare akut 6,7%, pneumonia 0,4%) yang rendah, meskipun tidak mendapatkan ASI.

Pemberian nutrisi campur (*mixed feeding*) terbukti meningkatkan risiko transmisi infeksi pasca-natal. Penelitian-penelitian dari Afrika Selatan, Zambia, Afrika Barat, dan Zimbabwe menyimpulkan bahwa pemberian nutrisi campur pada usia 3-6 bulan pertama dapat meningkatkan risiko transmisi infeksi HIV pasca-natal apabila dibandingkan dengan bayi yang mendapat ASI saja. Paparan mikroba infeksius melalui makanan atau cairan selain ASI dapat merusak integritas usus sehingga mempermudah transmisi infeksi HIV.

Panduan WHO tentang pemberian nutrisi untuk bayi dari ibu terinfeksi HIV pada tahun 2010 merekomendasikan untuk menyediakan ARV maternal serta mendukung ibu terinfeksi HIV agar memberikan ASI eksklusif pada negara yang kematian bayi terkait malnutrisi, diare dan pneumonia masih tinggi. Panduan WHO tersebut tidak mengalami banyak perubahan pada tahun 2016, yaitu merekomendasikan pemberian ASI selama 12 bulan untuk bayi dari ibu terinfeksi HIV disertai penyediaan ARV maternal seumur hidup.

Pedoman eliminasi penularan HIV, sifilis, dan hepatitis B dari ibu ke anak (Peraturan Menteri Kesehatan nomor 52 tahun 2017) merekomendasikan pemberian ASI eksklusif dan dapat diteruskan hingga bayi berusia 12 bulan, disertai dengan pemberian makanan padat. Bila ibu tidak dapat memberikan ASI eksklusif, maka ASI harus dihentikan dan digantikan dengan PASI untuk menghindari nutrisi campur. Sementara Peraturan Menteri Kesehatan nomor 39 tahun 2013 menyebutkan infeksi HIV adalah salah satu kondisi medis yang dapat membuat ibu berhenti memberikan ASI secara permanen.

Pilihan nutrisi untuk bayi dari ibu terinfeksi HIV harus selalu mempertimbangkan risiko transmisi vertikal HIV dan manfaat proteksi terhadap mortalitas terkait malnutrisi, diare, dan pneumonia. Penggunaan terapi ARV dapat menekan transmisi HIV melalui ASI, namun belum dapat mengeliminasi risiko transmisi seluruhnya. Air susu ibu untuk bayi dari ibu terinfeksi HIV hanya dapat diberikan apabila syarat AFASS terhadap PASI tidak terpenuhi. Air susu ibu harus diberikan eksklusif selama 6 bulan, dengan syarat ibu harus mendapatkan ARV kombinasi dan anak mendapatkan ARV profilaksis. Edukasi, diskusi, dan konseling mengenai kelebihan dan kekurangan masing-masing pilihan nutrisi harus dilakukan kepada ibu hamil yang terinfeksi HIV sebelum bayinya dilahirkan.

Pemberian nutrisi pada bayi yang lahir dari ibu terinfeksi HIV memerlukan diskusi dengan ibu terkait pemilihannya (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah</i>)
Nutrisi untuk bayi yang lahir dari ibu terinfeksi HIV adalah pengganti ASI (PASI) untuk menghindari transmisi HIV lebih lanjut (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).
Air susu ibu untuk bayi dari ibu terinfeksi HIV hanya dapat diberikan apabila syarat AFASS terhadap PASI tidak terpenuhi. Air susu ibu harus diberikan eksklusif selama 6 bulan, dengan syarat Ibu harus mendapatkan ARV kombinasi dan anak mendapatkan ARV profilaksis. (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang</i>)
Pemberian nutrisi campur ASI dan PASI (<i>mixed feeding</i>) harus dihindari karena menempatkan bayi pada risiko terinfeksi HIV yang lebih tinggi (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).

e. Profilaksis kotrimoksazol untuk bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV

Angka kematian anak terinfeksi HIV lebih tinggi bila dibandingkan dengan anak terpajan HIV maupun anak yang tidak terinfeksi dan tidak terpajan HIV. Sebagian besar mortalitas dan morbiditas tersebut diakibatkan oleh diare dan pneumonia. Pencegahan infeksi oportunistik merupakan salah satu manajemen utama pada anak terinfeksi HIV. Kotrimoksazol merupakan preparat kombinasi tetap dua obat yaitu trimetoprim dan sulfametoksazol yang memiliki aktivitas antimikroba berspektrum luas terhadap bakteri, jamur, dan protozoa. Pemberian profilaksis kotrimoksazol terbukti menurunkan mortalitas pada anak terinfeksi HIV dengan mencegah infeksi oportunistik, diare, pneumonia, dan malaria.

Penelitian observasional pada 112 bayi lahir dari ibu HIV di Amerika Serikat menyimpulkan profilaksis kotrimoksazol efektif menurunkan angka kejadian PCP dan mortalitas [RR 2,57 (IK 95% 1,1-6,1)]. Telaah sistematis penggunaan profilaksis kotrimoksazol terhadap 541 anak terinfeksi HIV berusia 12 bulan–5 tahun mendapatkan angka mortalitas yang lebih

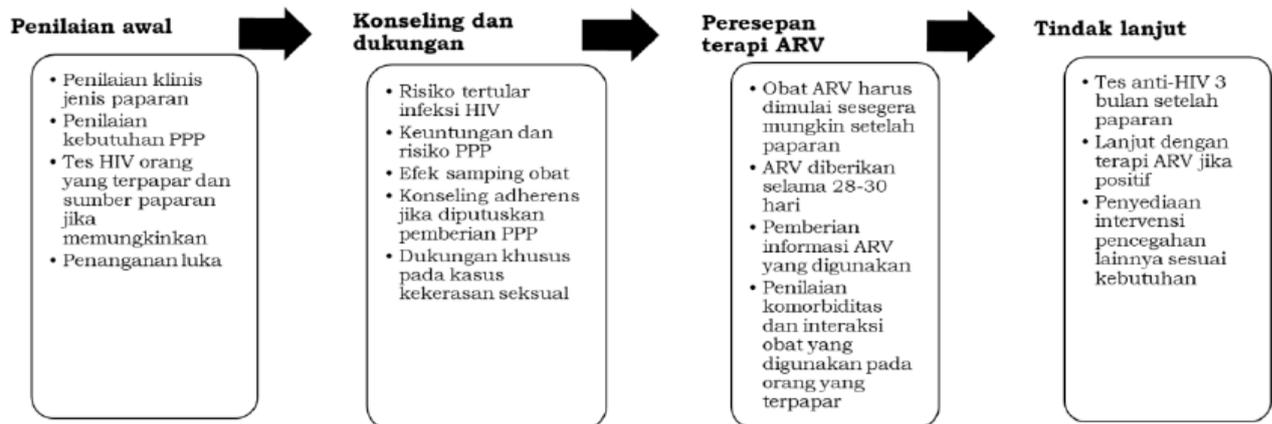
rendah pada kelompok kotrimoksazol (28%) dibandingkan kelompok plasebo (42%) ($p < 0,001$). Penelitian profilaksis kotrimoksazol pada bayi terpajan namun tidak terinfeksi HIV lebih dari 60 hari, tidak memiliki manfaat dalam menurunkan angka kejadian pneumonia [*incidence rate ratio* 0,71 (IK 95% 0,39–1,26; $p = 0,24$)] dan diare [*incidence rate ratio* 1,38 (IK 95% 0,98–1,94; $p = 0,065$)]. Lampiran 16 menunjukkan bagan pemberian profilaksis kotrimoksazol pada bayi terpajan HIV.

Rekomendasi

Profilaksis kotrimoksazol diberikan kepada seluruh bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV sejak usia 6 minggu sampai terbukti tidak terinfeksi HIV dengan uji diagnostik yang sesuai dengan usia (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

3. Pencegahan transmisi HIV pasca-pajanan

Pencegahan pasca-pajanan adalah pemberian terapi ARV dalam waktu singkat untuk mengurangi kemungkinan didapatnya infeksi HIV setelah terpapar ketika bekerja atau setelah kekerasan seksual. Pemberian terapi ARV dapat mengurangi kemungkinan penularan infeksi HIV. Studi awal pemberian ARV profilaksis dilakukan pada binatang. Pemberian AZT profilaksis pada binatang segera setelah pajanan infeksi HIV dapat menurunkan risiko penularan hingga 81%. Penelitian pada binatang tersebut menunjukkan dibutuhkan penggunaan ARV selama 28 hari untuk memaksimalkan pencegahan serokonversi HIV. Keefektifan terapi ARV profilaksis semakin diperkuat dengan keberhasilannya mencegah transmisi vertikal infeksi HIV dari ibu kepada bayi. Pada setiap pajanan, orang yang terpajan harus dinilai oleh petugas kesehatan yang terlatih seperti dalam alur pada gambar 1.



Gambar 1. Tahapan penilaian PPP

Pencegahan pasca-pajanan sebaiknya diberikan pada semua kejadian pajanan yang berisiko penularan HIV sesegera mungkin, idealnya dalam waktu 72 jam setelah pajanan. Namun, jika orang yang terpapar baru bisa mengakses layanan sesudah 72 jam, pemberian PPP tetap dapat dipertimbangkan. Zat pajanan yang berisiko tinggi dapat berupa cairan tubuh (darah, air liur bercampur darah, air susu, sekresi genital, cairan serebrospinal, cairan amnion, cairan peritoneum, cairan sinovial, cairan perikardium, atau cairan pleura). Sedangkan tipe jalan masuk pajanan adalah membran mukosa dan parenteral.

Penilaian kebutuhan PPP harus berdasarkan status HIV sumber pajanan (jika memungkinkan), dan pertimbangan prevalens dan epidemiologi HIV di tempat tersebut. PPP tidak diberikan jika orang yang berisiko terpapar sebenarnya HIV positif, sumber pajanannya HIV negatif, atau terpapar cairan tubuh dengan risiko yang rendah, seperti air mata, air liur yang tidak terdapat darah, urin, dan keringat. Pilihan obat PPP harus didasarkan pada paduan terapi ARV lini pertama yang digunakan, juga mempertimbangkan kemungkinan resistensi ARV pada sumber pajanan. Karena itu, sebelum pemberian PPP sebaiknya diketahui jenis dan riwayat terapi ARV sumber pajanan, termasuk kepatuhannya.

Tes anti-HIV pada orang yang terpapar dilakukan segera setelah pajanan, bersamaan dengan pemeriksaan hepatitis B dan hepatitis C. Namun, hasil pemeriksaan tidak boleh memperlambat memulai pemberian PPP. Tata laksana pajanan terhadap HIV ini seharusnya dilakukan sebagai bagian dari tata laksana pajanan terhadap penyakit menular melalui darah lainnya, yaitu hepatitis B dan hepatitis C.

Pencegahan pasca-pajanan diberikan dengan persetujuan orang yang terpapar setelah penjelasan risiko dan kegunaan, termasuk efek samping dan pentingnya kepatuhan dalam penggunaan. Pada kasus yang setelah dinilai tidak memerlukan PPP, orang yang terpapar diberikan konseling untuk mencegah pajanan, dan tes anti-HIV pada pemantauan dapat dilakukan jika diinginkan. Efektivitas PPP sangat tergantung dari kepatuhan dan selesai atau tidaknya penggunaan PPP ini. Namun, meta-analisis dari berbagai studi PPP menunjukkan masih banyak yang tidak menyelesaikan ARV untuk PPP ini. Tingkat penyelesaian pada PPP pasca-pajanan pada petugas kesehatan hanya 56,2% (IK 95% 44,6-67,8%).

Pilihan paduan ARV yang digunakan untuk PPP diduga juga berpengaruh pada kepatuhan dan tingkat penyelesaian ARV tersebut. Diperlukan pilihan paduan ARV yang lebih dapat ditoleransi, sederhana, dan sejalan dengan penggunaan ARV untuk terapi pada ODHA. Pilihan paduan *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) untuk PPP saat ini adalah tenofovir (TDF) + lamivudin (3TC) [atau emtricitabin (FTC)] berdasarkan data berikut ini. Dua uji klinis acak pada ODHA yang mendapat ARV lini pertama, kombinasi TDF + 3TC (atau FTC) lebih jarang menyebabkan penghentian terapi akibat efek samping dibandingkan dengan kombinasi AZT + 3TC (RR 0,61; IK 95% 0,51-0,72).

Demikian juga pada kasus PPP, walaupun masih berdasarkan data dari berbagai studi observasional PPP pasca-pajanan okupasional, non-okupasional atau kekerasan seksual. Tingkat penyelesaian secara keseluruhan pada paduan TDF + 3TC (atau FTC) mencapai 78% (IK 95% 66,1-90,7%) dibandingkan paduan AZT + 3TC sebesar 59% (IK 95% 47,2-70,4%). Penghentian obat karena efek samping juga lebih rendah pada pengguna paduan TDF + 3TC (atau FTC) dibandingkan AZT + 3TC (0,3%; IK 95% 0-1,1% dibandingkan 3,2%; IK 95% 1,5-4,9%).

Pilihan utama obat ketiga yang dapat digunakan di Indonesia adalah LPV/r. Obat ini tersedia sebagai bagian dari lini kedua ARV dan dapat digunakan pada anak dan dewasa dan dapat ditoleransi lebih baik.

Efavirenz (EFV) adalah pilihan lain yang dapat diberikan karena tersedia dalam bentuk kombinasi dosis tunggal dan mudah penggunaannya. Namun, perlu dipertimbangkan efek neuropsikiatriknya yang kemungkinan lebih tinggi pada non-HIV, apalagi jika diberikan pada orang yang terpapar karena umumnya sudah mempunyai ansietas tertular HIV. Data mengenai EFV sendiri masih belum dapat menyimpulkan dugaan ini.

Nevirapin tidak boleh digunakan sebagai bagian paduan ARV untuk PPP pada anak, remaja ataupun dewasa karena kejadian efek samping alergi obat dan hepatotoksisitas berat lebih sering terjadi pada penggunaan pada orang non-HIV, seperti pada kasus PPP ini.

Pada anak usia kurang dari 10 tahun, AZT+3TC direkomendasikan sebagai bagian dari PPP. Paduan abacavir (ABC)+3TC atau TDF+3TC (atau FTC) dapat dipertimbangkan sebagai paduan alternatif. Telaah sistematis dari 3 studi kohort menunjukkan 64% (IK 95% 41,2-86,8%) anak menyelesaikan terapi AZT+3TC untuk PPP dan hanya 4% (IK 95% 0,4-8,6%) yang menghentikan karena efek samping obat.⁶⁹⁻⁷¹ Paduan ABC+3TC juga dapat digunakan karena kejadian efek samping yang tidak berbeda dibandingkan AZT+3TC yang dibuktikan pada satu studi acak penggunaan ARV pada anak dengan HIV.

Apabila orang yang terpapar ternyata terinfeksi hepatitis B, penghentian terapi PPP yang juga mempunyai efek antivirus hepatitis B (VHB) (TDF, 3TC, atau FTC) dapat menyebabkan perburukan hati (*hepatic flare*), seperti pada ODHA dengan ko-infeksi VHB yang menghentikan ARV. Perlu dilakukan penilaian infeksi VHB aktif sebelum penghentian PPP apakah diperlukan terapi VHB selanjutnya atau tidak. Jika diputuskan tidak, pemantauan fungsi hati diperlukan secara berkala setelah penghentian obat PPP tersebut.

Rekomendasi

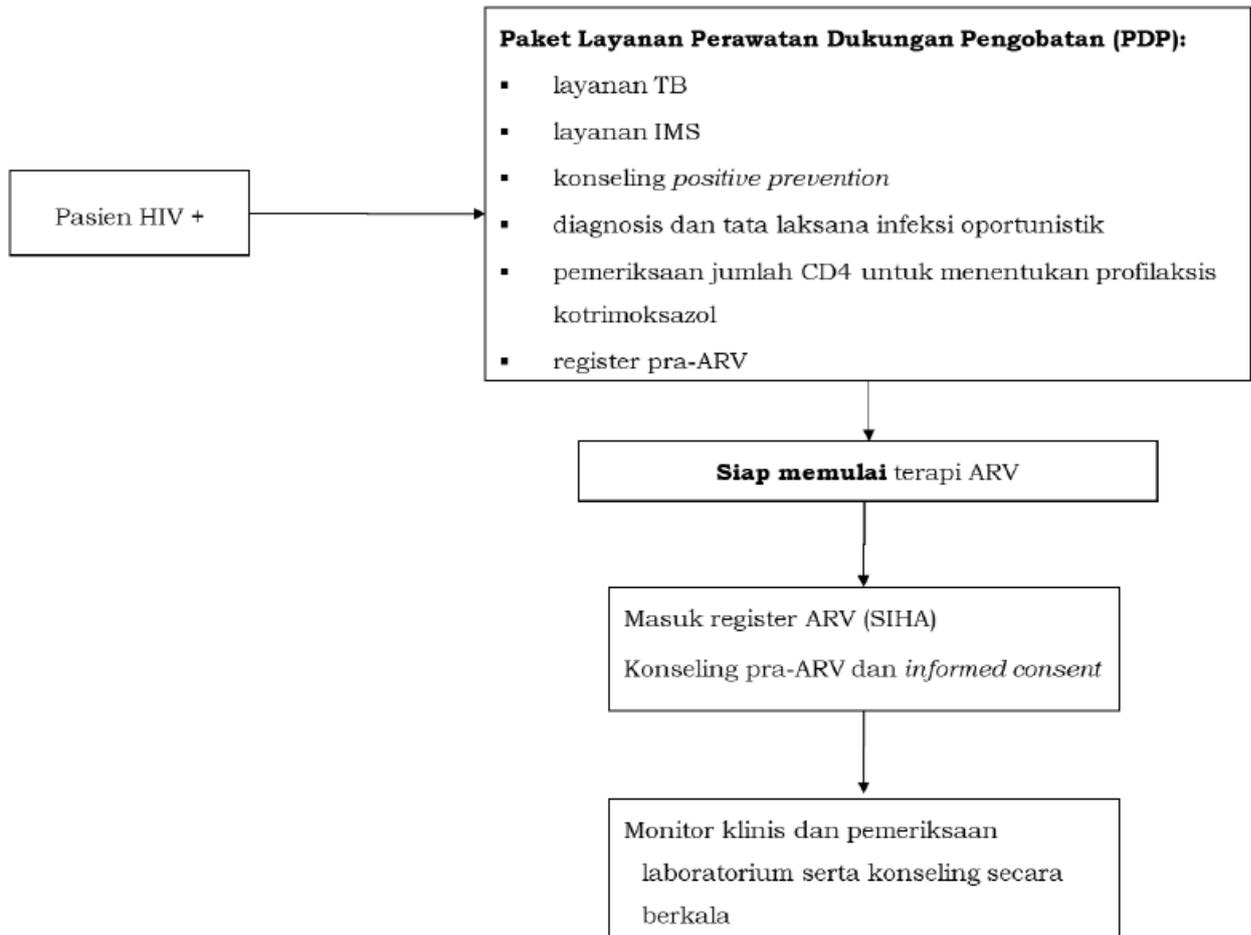
Antiretroviral untuk pencegahan pasca-pajanan diberikan selama 28 hari (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*).

Paduan ARV untuk PPP dengan 2 jenis ARV efektif, namun 3 obat lebih direkomendasikan (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah</i>).		
Paduan TDF+3TC (atau FTC) direkomendasikan sebagai pilihan paduan NRTI untuk PPP pada remaja dan dewasa (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah</i>).		
Pada anak usia kurang dari 10 tahun, AZT+3TC direkomendasikan sebagai bagian dari PPP. ABC + 3TC atau TDF+3TC (atau FTC) dapat dipertimbangkan sebagai paduan alternatif (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah</i>).		
Paduan LPV/r direkomendasikan sebagai obat ketiga untuk PPP pada anak, remaja dan dewasa (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah</i>).		
Resume pilihan paduan ARV untuk pencegahan transmisi HIV pasca-pajanan		
Dewasa	Pilihan	TDF + 3TC/FTC + LPV/r
	Alternatif	TDF + 3TC/FTC + EFV
		AZT + 3TC + LPV/r
		AZT + 3TC + EFV
Anak < 10 tahun	Pilihan	AZT + 3TC + LPV/r
	Alternatif	AZT + 3TC + EFV
		ABC+ 3TC + LPV/r
		ABC + 3TC + EFV
		TDF + 3TC/FTC + LPV/r
		TDF + 3TC/FTC + EFV

C. Penilaian dan tata laksana pasca-diagnosis HIV

Sesudah dinyatakan HIV positif, dilakukan pemeriksaan CD4 dan deteksi penyakit penyerta serta infeksi oportunistik. Pemeriksaan CD4 digunakan untuk menilai derajat imunodefisiensi dan menentukan perlunya pemberian profilaksis. Definisi kasus dan stadium klinis HIV dapat dilihat pada lampiran 6 dan 7. Klasifikasi imunodefisiensi HIV berdasarkan nilai CD4 menurut WHO dapat dilihat pada lampiran 8.

Selanjutnya ODHA akan mendapatkan paket layanan perawatan dukungan pengobatan yang dapat dilihat pada gambar 2.



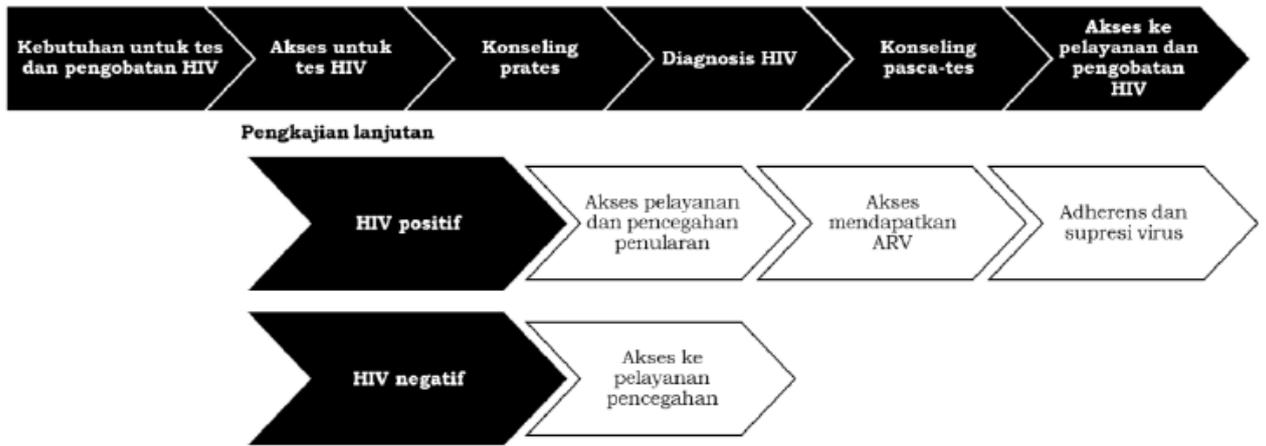
Gambar 2. Alur pelayanan pasca-diagnosis HIV

1. Persiapan pemberian ARV

Setelah diagnosis HIV dinyatakan positif, pasien diberikan konseling pasca-diagnosis untuk meningkatkan pengetahuannya mengenai HIV termasuk pencegahan, pengobatan dan pelayanan, yang tentunya akan memengaruhi transmisi HIV dan status kesehatan pasien. Kesiambungan pelayanan dan pencegahan penularan pasca-diagnosis merupakan komponen kunci layanan tes HIV yang efektif dan komprehensif (gambar 3).

Orang dengan HIV harus mendapatkan informasi dan konseling yang benar dan cukup tentang terapi ARV sebelum memulainya. Hal ini sangat penting dalam mempertahankan kepatuhan minum ARV karena harus diminum selama hidupnya. Isi dari konseling terapi ini termasuk: kepatuhan minum obat, potensi/kemungkinan risiko efek samping atau efek yang tidak diharapkan, atau terjadinya sindrom inflamasi rekonstitusi imun (*immune reconstitution inflammatory syndrome/IRIS*) setelah memulai terapi ARV, komplikasi yang berhubungan dengan ARV

jangka panjang, interaksi dengan obat lain, monitoring keadaan klinis, dan monitoring pemeriksaan laboratorium secara berkala termasuk pemeriksaan jumlah CD4. Setelah dilakukan konseling terapi, pasien diminta membuat persetujuan tertulis/*informed consent* untuk memulai terapi ARV jangka panjang. Pada anak



dengan HIV, perlu dilakukan kajian khusus untuk kesiapan terapi ARV.

Gambar 3. Kesiambungan pelayanan dan pencegahan

Pada konseling, pemeriksaan HIV juga ditawarkan secara aktif pada pasangan seksual pasien yang diketahui HIV positif, baik suami/istri, pasangan tetap premarital, pasangan poligami, dan pasangan seksual lainnya. Anak yang lahir dari ibu HIV positif juga ditawarkan pemeriksaan HIV secara aktif, demikian pula orang tua dari bayi/anak yang didiagnosis HIV.

Sebelum inisiasi ARV, lakukan penilaian klinis dan pemeriksaan penunjang untuk menentukan stadium HIV dan membantu pemilihan paduan yang akan digunakan. Pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan dapat dilihat di tabel 3.

Walaupun terapi ARV saat ini diindikasikan pada semua ODHA tanpa melihat jumlah CD4-nya, pemeriksaan jumlah CD4 awal tetap dianggap penting, apalagi di Indonesia di mana masih banyak ODHA yang didiagnosis HIV pada kondisi lanjut. Jumlah CD4 diperlukan untuk menentukan indikasi pemberian profilaksis infeksi oportunistik. Stadium klinis juga tidak selalu sesuai dengan jumlah CD4 seseorang. Pada satu studi di beberapa negara di Afrika, hampir separuh ODHA dengan jumlah CD4 kurang dari 100 sel/ μ L diklasifikasikan sebagai stadium WHO kelas 1 dan 2.

Tabel 3. Pemeriksaan penunjang awal memulai terapi ARV

Jenis pemeriksaan	Keterangan
Rekomendasi Utama	
Jumlah CD4 (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Penilaian imunologi, menentukan kapan memulai dan menghentikan terapi profilaksis infeksi oportunistik serta adakah kesegeraan untuk memulai terapi ARV
Tes cepat molekular atau basil tahan asam (BTA) dan foto toraks jika MTB/RIF tidak tersedia (<i>sangat direkomendasikan, dewasa: kualitas bukti tinggi, anak: kualitas bukti sangat rendah</i>)	Skrining TB paru
Darah perifer lengkap (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Mengetahui adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia yang biasa terjadi pada pasien HIV Jika akan memberi AZT pada pasien risiko tinggi efek samping (CD4 rendah dan indeks massa tubuh rendah)
SGPT (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Terutama bila akan diberikan NVP
Kreatinin (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Memengaruhi dosis obat yang diberikan
HBsAg (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Mengetahui adanya ko-infeksi VHB dan HIV dan bila ada, paduan ARV yang diberikan harus berbasis tenofovir.
Rekomendasi lain (bila ada)	

Jenis pemeriksaan	Keterangan
Gula darah puasa (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Skrining penyakit tidak menular
Profil lipid (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Skrining penyakit tidak menular
Urinalisis (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Pada pasien dengan penyakit lanjut atau terdapat kondisi komorbid (diabetes, hipertensi, hepatitis C) karena terdapat risiko nefropati. Untuk melihat proteinuria atau glukosuria sebelum pemberian TDF
Tes kehamilan (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah</i>)	Pada wanita usia subur untuk menentukan apakah inisiasi ARV harus diprioritaskan untuk mencegah penularan ibu ke anak
Anti-VHC (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Kerusakan hati akibat hepatitis C memburuk lebih cepat pada pasien ko-infeksi HIV.
Jumlah virus/viral load RNA HIV (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Menilai prognosis, memprediksi respons terapi
VDRL/TPHA (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	Jika berisiko infeksi menular seksual misalnya pada lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki atau penjaja seks
Antigen kriptokokus (LFA) (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)	jika jumlah CD4 ≤ 100 sel/ μL . Diberikan flukonazol 150-200 mg per hari selama 12 minggu setelah mulai ARV

2. Kapan memulai ARV

Pada panduan ini, ARV diindikasikan pada semua ODHA berapapun jumlah CD4-nya. Selama ini pemberian ARV seringkali dianggap sebagai pengobatan yang tidak harus dilakukan segera. Telaah sistematis menunjukkan bahwa sekitar 20-30% pasien yang mempunyai indikasi memulai ARV ternyata terlambat atau bahkan tidak memulai terapi ARV. Proses yang panjang dan rumit, waktu tunggu yang lama, dan kunjungan klinik berulang sebelum memulai ARV, merupakan alasan utama dari keterlambatan atau keputusan untuk tidak memulai ARV.

Sebelum memutuskan untuk memulai ARV, kesiapan ODHA harus selalu dipastikan. Bukti yang ada menunjukkan bahwa memastikan kepatuhan yang baik sejak fase awal pengobatan ARV sangat penting untuk menentukan keberhasilan terapi jangka panjang. Berbagai studi menunjukkan pada daerah dengan sumber daya terbatas, faktor utama yang berpengaruh pada kepatuhan terapi adalah kesiapan memulai ARV selain obat gratis dan kemudahan menggunakan ARV. Beberapa ODHA tidak mempunyai akses untuk pengetahuan tentang HIV yang akurat, efektivitas terapi ARV, dan berbagai tantangan yang akan dihadapi supaya tetap patuh pada pengobatan. Karena itu, diperlukan konseling untuk memastikan pengetahuan ODHA tentang ARV, termasuk penggunaan seumur hidup, efek samping yang mungkin terjadi, bagaimana memonitor ARV, dan kemungkinan terapi selanjutnya jika terjadi kegagalan, pada saat sebelum memulai terapi ARV dan saat diperlukan obat tambahan sesudah memulai ARV.

Meta-analisis dari empat uji klinis acak terkontrol tidak tersamar di Uganda (START-ART), Haiti, Afrika Selatan (RapiT), dan Lesotho (CASCADE) yang menguji efek intervensi multikomponen untuk memulai ARV pada hari yang sama dibandingkan dengan prosedur standar, menunjukkan peningkatan supresi virus dalam 12 bulan (RR 1,17, IK 95% 1,07-1,27) dan kecenderungan untuk memulai ARV dalam 90 hari (RR 1,35, IK 95% 1,13-1,62). Namun, pada penelitian Amanyire, dkk. tidak semua kelompok intervensi memulai ARV pada hari yang sama. ARV dimulai dalam 14 hari sejak terdiagnosis HIV. Sementara itu, tiga penelitian lainnya tidak mengikutsertakan ibu hamil. Terdapat kecenderungan penurunan

angka mortalitas, namun hal ini tidak signifikan (RR 0,53, IK 95% 0,24-1,08). Komponen yang termasuk ke dalam intervensi tersebut antara lain tes cepat CD4, Hb, kreatinin, SGPT, penapisan TB, pemeriksaan fisik, edukasi dan konseling kepatuhan pengobatan, insentif reputasi, dan edukasi tenaga kesehatan terkait konsekuensi klinis dan perilaku dari penundaan terapi ARV.

Sementara itu, data pada ibu hamil umumnya diambil dari penelitian kohort observasional. Meta-analisis Ford, dkk. menunjukkan bahwa menawarkan untuk memulai ARV lebih awal meningkatkan jumlah ODHA yang memulai ARV dalam 3 bulan pertama (RR 1,53, IK 95% 1,11-2,10). Namun, terdapat kecenderungan peningkatan risiko *lost-to-follow-up* pada 6 bulan (RR 1,85, IK 0,96-3,55).

Berdasarkan data-data di atas, secara keseluruhan perlu dilakukan upaya untuk mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk memulai ARV setelah diagnosis HIV, termasuk mengurangi persyaratan sesi konseling berulang dan diagnosis infeksi oportunistik berkepanjangan, namun tetap memperhatikan kesiapan ODHA dalam memulai terapi ARV jangka panjang.

Pada ODHA yang datang tanpa gejala infeksi oportunistik, ARV dimulai segera dalam 7 hari setelah diagnosis dan penilaian klinis. Pada ODHA sudah siap untuk memulai ARV, dapat ditawarkan untuk memulai ARV pada hari yang sama, terutama pada ibu hamil.

Terapi ARV harus diberikan pada semua pasien TB dengan HIV tanpa memandang nilai CD4. Pada keadaan ko-infeksi TB-HIV, pengobatan TB harus dimulai terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan pengobatan ARV. Telaah sistematis dan meta-analisis yang dilakukan Abbay, dkk. dan Yan, dkk. menunjukkan pengobatan ARV yang dimulai dalam 8 minggu pertama setelah pengobatan TB menurunkan angka kematian hingga 25% (RR 0,75; IK 95% 0,59-0,95) walaupun kejadian sindrom pulih imun lebih tinggi (RR 2,29; IK 95% 1,81-2,91). Kejadian efek samping obat tingkat 3-4 ternyata tidak lebih tinggi dibandingkan jika terapi ARV dimulai setelah 8 minggu (RR 1,00; IK 95% 0,93-1,08). Sedangkan pasien TB dengan HIV positif yang dalam keadaan immunosupresi berat (CD4 <50 sel/ μ L) harus mendapat terapi ARV dalam 2 minggu pertama pengobatan TB. Tiga studi acak di Afrika dan Asia

kesemuanya menunjukkan memulai terapi ARV dalam 2 minggu atau paling lambat 4 minggu setelah memulai terapi anti-tuberkulosis menurunkan angka kematian atau kondisi AIDS lainnya pada pasien dengan CD4<50 sel/ μ L.

Terapi ARV dini pada meningitis kriptokokus justru dikaitkan dengan peningkatan angka mortalitas dibandingkan penundaan pemberian ARV. Satu studi di Zimbabwe menunjukkan durasi kesintasan pasien dengan penundaan ARV secara signifikan lebih tinggi dari pada pasien dengan pemberian dini ARV (637 hari vs 28 hari). Risiko mortalitas juga meningkat 2,85 kali lebih besar. Oleh karena itu pemberian ARV secara dini tidak direkomendasikan dan harus dihindari pada pasien dengan meningitis kriptokokus.

Rekomendasi
Perlu dilakukan upaya untuk mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk memulai ARV setelah diagnosis HIV, termasuk mengurangi persyaratan sesi konseling berulang dan diagnosis infeksi oportunistik berkepanjangan, namun tetap memperhatikan kesiapan ODHA dalam memulai terapi ARV jangka panjang (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)
Pada ODHA yang datang tanpa gejala infeksi oportunistik, ARV dimulai segera dalam 7 hari setelah diagnosis dan penilaian klinis. Pada ODHA yang sudah siap untuk memulai ARV, dapat ditawarkan untuk memulai ARV pada hari yang sama, terutama pada ibu hamil (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah</i>)
Pada ODHA dengan TB, pengobatan TB dimulai terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan pengobatan ARV sesegera mungkin dalam 8 minggu pertama pengobatan TB (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).
ODHA dengan TB yang dalam keadaan immunosupresi berat (CD4 <50 sel/ μ L) harus mendapat terapi ARV dalam 2 minggu pertama pengobatan TB (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)
Terapi ARV dini pada meningitis kriptokokus tidak direkomendasikan pada pasien dewasa, remaja, anak-anak dengan HIV dan meningitis kriptokokus karena dapat meningkatkan mortalitas. Terapi ARV sebaiknya ditunda hingga 4-6 minggu pasca-pemberian terapi antijamur (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi pada dewasa dan kualitas bukti sangat rendah pada anak-anak dan remaja</i>).

D. Tata laksana terapi ARV

1. Indikasi memulai terapi ARV

a. Indikasi memulai terapi ARV pada orang dewasa

Tanpa terapi ARV, sebagian besar ODHA akan menuju imunodefisiensi secara progresif yang ditandai dengan menurunnya kadar CD4, kemudian berlanjut hingga kondisi AIDS dan dapat berakhir kematian. Tujuan utama pemberian ARV adalah untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan HIV. Tujuan ini dapat dicapai melalui pemberian terapi ARV yang efektif sehingga kadar *viral load* tidak terdeteksi. Lamanya supresi virus HIV dapat meningkatkan fungsi imun dan kualitas hidup secara keseluruhan, menurunkan risiko komplikasi AIDS dan non-AIDS dan memperpanjang kesintasan. Tujuan kedua dari pemberian terapi ARV adalah untuk mengurangi risiko penularan HIV.

Inisiasi ARV dini terbukti berguna untuk pencegahan, bermanfaat secara klinis, meningkatkan harapan hidup, dan menurunkan insidens infeksi terkait HIV dalam populasi. Pemulihan kadar CD4 berhubungan langsung dengan kadar CD4 saat memulai ARV. Sebagian besar individu yang memulai terapi pada saat kadar CD4 <350 sel/ μ L tidak pernah mencapai kadar CD4 >500 sel/ μ L setelah pengobatan ARV selama 6 tahun. Orang dengan HIV AIDS yang memulai terapi ARV pada nilai CD4 <350 sel/ μ L mempunyai harapan hidup yang lebih pendek dibandingkan dengan orang yang memulai pada nilai CD4 yang lebih tinggi.

Dua uji klinis acak terkontrol, *Strategic Timing of Antiretroviral Therapy* (START) dan *Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa* (TEMPRANO) memperlihatkan waktu terbaik untuk memulai terapi ARV. Pada studi TEMPRANO, pasien dengan nilai CD4 >500 sel/ μ L atau dengan nilai CD4 berapapun yang segera memulai terapi ARV dan profilaksis isoniazid (INH) selama 6 bulan mempunyai risiko lebih rendah untuk terjadinya penyakit yang berat dibandingkan pasien yang menunda terapi ARV. Sedangkan

pada studi START, pasien yang memulai terapi ARV pada nilai CD4 >500 sel/ μ L mempunyai risiko yang lebih rendah untuk terjadinya klinis berat yang tergolong dalam dengan AIDS atau non-AIDS dibandingkan yang memulai pada nilai CD4 \leq 350 sel/ μ L. Oleh karena itu, terapi ARV harus diberikan kepada semua orang dengan HIV AIDS, tanpa melihat stadium klinis dan nilai CD4.

Terapi ARV juga harus diberikan kepada semua ODHA perempuan yang hamil dan menyusui, tanpa melihat stadium klinis atau nilai CD4 dan dilanjutkan seumur hidup. Pada satu telaah sistematis, pilihan B+ (ODHA hamil mendapat terapi ARV dan melanjutkan hingga seumur hidup) memiliki mendapatkan keuntungan baik parameter klinis maupun imunologis lebih baik dibandingkan perempuan yang menghentikan terapi ARV setelah persalinan. Kejadian *lost to follow up* didapatkan lebih tinggi pada perempuan yang tidak mendapat terapi ARV setelah melahirkan. Terapi ARV pada perempuan dengan HIV yang hamil dan menyusui mempunyai tiga tujuan sinergis, yaitu meningkatkan kesehatan ibu, mencegah transmisi HIV dari ibu ke anak, dan mencegah transmisi HIV dari ibu ke pasangan.

Rekomendasi

Terapi ARV harus diberikan kepada semua ODHA tanpa melihat stadium klinis dan nilai CD4 (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Terapi ARV harus dimulai pada semua ODHA yang hamil dan menyusui, tanpa memandang stadium klinis WHO dan nilai CD4 dan dilanjutkan seumur hidup (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

b. Indikasi memulai terapi ARV pada remaja (10-18 tahun)

Remaja merupakan kelompok usia dengan karakteristik yang khas. Perubahan pada aspek fisik, *neurodevelopmental*, emosi, dan sosial sebagai periode transisi dari masa kanak menuju dewasa terjadi dengan cepat. Karakteristik tersebut menjadi tantangan tersendiri dalam tata laksana infeksi HIV. Kelompok remaja merupakan kelompok dengan akses dan

cakupan terapi HIV yang rendah, angka *loss to follow up* yang tinggi, serta risiko resistensi yang tinggi karena ketidakpatuhan pengobatan.

Isu kepatuhan pengobatan merupakan hal utama yang perlu dipertimbangkan saat memulai terapi ARV. Remaja seringkali memiliki berbagai masalah psikososial yang menjadi hambatan kepatuhan pengobatan. Pengenalan, penilaian, dan konseling terhadap hambatan pengobatan harus terintegrasi dalam pelayanan HIV pada kelompok remaja. Dukungan psikososial multidisiplin untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan sangat dibutuhkan dalam mengoptimasi manfaat terapi ARV pada kelompok remaja.

Pemberian terapi ARV pada semua remaja terinfeksi HIV (*treat all*) diekstrapolasi dari studi yang dilakukan pada populasi dewasa dan anak. Dua uji klinis acak (START dan TEMPRANO *trial*) pada populasi dewasa terinfeksi HIV menyimpulkan inisiasi dini terapi ARV memberikan luaran yang lebih baik dibandingkan dengan menunda inisiasi terapi hingga terjadi imunosupresi.

Belum ada uji klinis acak pada kelompok remaja terinfeksi HIV yang bertujuan untuk mengetahui luaran inisiasi dini terapi ARV. Studi kohort untuk mengetahui waktu optimal inisiasi terapi ARV dilakukan pada 20.576 anak berusia 1-16 tahun di Afrika. Studi tersebut melakukan analisis sub-grup khusus untuk populasi remaja. Analisis sub-grup pada remaja memberikan hasil yang inkonsisten. Pada awal pengamatan setelah inisiasi dini terapi ARV terdapat penurunan angka mortalitas namun pada akhir pengamatan (tahun kelima) angka mortalitas didapatkan tidak berbeda pada kelompok inisiasi dini maupun kelompok yang menunda terapi ARV.

Bukti yang mendukung inisiasi dini terapi ARV pada remaja yang terinfeksi saat perinatal maupun karena perilaku sendiri masih terbatas. Pelaksanaan inisiasi dini terapi ARV pada remaja selaras dengan rekomendasi inisiasi terapi ARV pada dewasa sehingga mempermudah pelaksanaan operasional program di lapangan, meskipun tetap memiliki

risiko efek samping pada organ yang masih berkembang dan resistensi ARV karena ketidakpatuhan pengobatan.

Rekomendasi

Terapi ARV harus diberikan pada seluruh remaja terinfeksi HIV tanpa melihat stadium klinis dan status immunosupresi (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*).

- c. Indikasi memulai terapi ARV pada anak berusia kurang dari 10 tahun

Progresivitas infeksi HIV paling cepat berkembang pada kelompok bayi berusia <1 tahun. Bayi yang terinfeksi HIV perinatal sebagian besar akan meninggal sebelum berusia 2 tahun. Pada periode tersebut, progresivitas infeksi HIV berbanding terbalik dengan usia. Risiko mortalitas dan progresivitas infeksi HIV mulai menurun menjadi sama dengan dewasa pada anak berusia di atas 5 tahun.

Uji klinis acak di Afrika Selatan (*CHER trial*) terhadap 377 bayi terinfeksi HIV asimtomatik yang berusia 6-12 minggu mendapatkan penurunan mortalitas sebesar 75% pada kelompok inisiasi ARV dini dibandingkan dengan kelompok inisiasi ARV setelah memenuhi kriteria klinis maupun imunologis. Sebagian besar kematian pada kelompok yang tidak diterapi dini terjadi pada 6 bulan pertama studi. Studi lanjutan dari uji klinis acak tersebut menemukan perkembangan motorik kasar pada kelompok bayi yang diterapi dini lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang tidak diterapi dini. Bayi yang diterapi dini juga mendapatkan manfaat lain berupa restorasi sel CD4 yang lebih baik, penambahan jumlah sel CD4 muda, dan penurunan respons imunitas alami, sehingga memiliki rekonstitusi imun yang lebih baik bila dibandingkan dengan yang tidak diterapi dini.

Supresi jumlah virus HIV terjadi lebih lambat pada anak dibandingkan dengan dewasa. Beberapa studi yang membandingkan bayi terinfeksi HIV yang memulai terapi ARV sebelum usia 12 minggu dengan yang memulai terapi ARV saat berusia 12 minggu sampai usia 1-2 tahun menemukan bahwa jumlah *reservoir* HIV berkorelasi dengan usia inisiasi ARV dan usia saat tercapai kontrol virologis. Bukti-bukti tersebut mendukung inisiasi terapi dini ARV pada bayi terinfeksi HIV tanpa melihat manifestasi klinis dan status imunologis.

Inisiasi dini terapi ARV pada kelompok anak yang lebih besar memiliki beberapa pertimbangan yang berbeda dibandingkan dengan kelompok bayi. Studi klinis tentang inisiasi terapi ARV dini pada anak berusia 1-12 tahun dilakukan terhadap 300 anak di Kamboja dan Thailand. Studi tersebut menyimpulkan tidak terdapat perbedaan signifikan berupa kesintasan bebas AIDS pada minggu ke 144 dan luaran perkembangan neurologi pada kelompok yang mendapat terapi ARV dini maupun tidak. Perbedaan bermakna pada kedua kelompok tersebut didapatkan pada luaran peningkatan laju pertumbuhan (*height velocity*) pada kelompok yang mendapatkan terapi ARV dini. Studi ini memiliki beberapa bias, salah satunya bias seleksi. Subjek yang masuk dalam studi memiliki median usia 6,4 tahun yang menandakan banyaknya subjek dengan progresivitas infeksi HIV yang rendah. Studi ini juga hanya memiliki sedikit subjek yang berusia <3 tahun, sehingga hasilnya tidak dapat serta merta diterapkan pada kelompok usia tersebut.

Studi observasional terhadap 19 kohort di Eropa dan Afrika menunjukkan angka mortalitas yang lebih rendah dan pertumbuhan yang lebih baik pada kelompok anak terinfeksi HIV berusia 1-16 tahun yang mendapat terapi ARV dini. Anak terinfeksi HIV yang mulai mendapatkan terapi ARV dini saat berusia <10 tahun menunjukkan angka mortalitas dan rerata *Z-score* tinggi badan menurut usia yang lebih baik pada pengamatan tahun kelima. Luaran terbaik didapatkan pada anak terinfeksi HIV di Eropa yang memulai terapi ARV dini. Anak-anak tersebut memiliki luaran pertumbuhan yang sama

dengan anak sehat. Hasil yang berbeda didapatkan pada kelompok anak berusia >10 tahun, yaitu inisiasi ARV dini tidak memberikan manfaat maupun kerugian yang berbeda.

Rekomendasi

Terapi ARV harus diberikan pada seluruh anak terinfeksi HIV tanpa melihat stadium klinis dan status immunosupresi:

- Anak terinfeksi HIV yang didiagnosis sebelum usia 1 tahun (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).
- Anak terinfeksi HIV berusia lebih dari 1 tahun sampai dengan kurang dari 10 tahun (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

2. Paduan terapi ARV lini pertama

Paduan ARV lini pertama harus terdiri dari dua *nucleoside reverse-transcriptase inhibitors* (NRTI) ditambah *non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor* (NNRTI) atau *protease inhibitor* (PI). Pilihan paduan ARV lini pertama berikut ini berlaku pada pasien yang belum pernah mendapatkan ARV sebelumnya (naif ARV). Sedangkan bagi pasien lama yang sedang dalam pengobatan ARV, tetap menggunakan panduan yang sebelumnya.

a. Paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa

World Health Organization mendorong penggunaan terapi ARV yang mempunyai sedikit efek samping, lebih nyaman, dan paduan yang lebih sederhana. Terapi ARV pilihan juga harus dapat digunakan bersama obat yang digunakan untuk berbagai ko-infeksi dan komorbiditas yang umumnya ditemukan pada ODHA.

Berdasarkan telaah sistematis, kombinasi dosis tetap sekali sehari TDF+3TC(atau FTC)+EFV lebih jarang menimbulkan efek samping berat, menunjukkan respons terapi dan virologis yang lebih baik dibandingkan dengan

NNRTI sekali atau dua kali sehari atau paduan yang mengandung *protease inhibitor* (PI). EFV juga merupakan pilihan ARV jika digunakan bersamaan dengan rifampisin pada ko-infeksi TB, dan dapat digunakan pada ibu hamil atau perempuan usia subur. Meta-analisis dan beberapa laporan studi sesudahnya yang membandingkan penggunaan EFV dengan obat ARV lain pada trimester pertama kehamilan menunjukkan EFV tidak meningkatkan risiko kelainan kongenital seperti *neural tube defect* pada bayi. Demikian juga dengan penggunaan TDF. Kombinasi dosis tetap yang tersedia di Indonesia adalah TDF+3TC+EFV, sehingga kombinasi ini yang menjadi pilihan utama paduan ARV lini pertama di Indonesia.

Kombinasi TDF+3TC atau TDF+FTC juga merupakan pilihan utama kombinasi NRTI pada ko-infeksi HIV-VHB karena juga mempunyai efek antivirus VHB. Dosis obat ARV dapat dilihat pada lampiran 9, sementara sediaan KDT ARV yang tersedia dapat dilihat pada lampiran 10.

Efavirenz dapat menyebabkan efek samping neurospikiatrik (seperti mimpi buruk, sakit kepala, depresi) yang umumnya membaik setelah beberapa minggu pengobatan, namun dapat bertahan dalam jangka waktu lama pada beberapa ODHA. Analisis dari 4 studi ACTG menunjukkan keinginan atau percobaan bunuh diri atau bunuh diri yang dua kali lebih besar pada pengguna EFV dibandingkan obat lain. Namun, tiga kohort observasional besar lainnya tidak menunjukkan data yang sama. Tenofovir dapat menyebabkan perburukan fungsi ginjal, terutama pada stadium AIDS, berat badan kurang, pemakaian lama, dan gangguan ginjal yang sudah ada sebelumnya, serta osteoporosis.

Pilihan lain pada paduan lini pertama adalah AZT+3TC+EFV, AZT+3TC+NVP, atau TDF+3TC(atau FTC)+NVP. Telaah sistematis dan meta-analisis yang ada menunjukkan substitusi karena efek samping penggunaan NVP lebih sering terjadi dibandingkan EFV, antara lain karena hepatotoksisitas dan reaksi hipersensitivitas obat. Beberapa

studi menunjukkan efek samping NVP tersebut lebih sering muncul pada ibu hamil, namun tidak terbukti pada studi-studi lainnya. Namun demikian, NVP tetap dapat digunakan secara hati-hati terutama pada ODHA dengan CD4 yang tinggi dan ibu hamil.

Alternatif lain adalah penggunaan EFV 400 mg (EFV₄₀₀) yang pada penelitian ENCORE 1 menunjukkan efektivitas yang sama dengan EFV 600 mg dengan efek samping neuropsikiatrik yang lebih rendah dan penghentian obat yang lebih jarang. Pada ibu hamil dan ODHA dengan tuberkulosis yang menggunakan rifampisin, efektivitas penggunaan EFV 400 mg ini belum diketahui, sehingga belum dapat direkomendasikan. Kehamilan dan penggunaan bersama dengan EFV diketahui dapat mengurangi konsentrasi plasma EFV.

Rekomendasi

Paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa, termasuk ibu hamil dan menyusui, terdiri atas 3 paduan ARV. Paduan tersebut harus terdiri dari 2 obat kelompok NRTI+1 obat kelompok NNRTI:

- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dalam bentuk kombinasi dosis tetap merupakan pilihan paduan terapi ARV lini pertama (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).
- Jika TDF+3TC(atau FTC)+EFV dikontraindikasikan atau tidak tersedia, pilihannya adalah:
 - AZT+3TC+EFV
 - AZT+3TC+NVP
 - TDF+3TC(atau FTC)+NVP (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dapat digunakan sebagai alternatif paduan terapi ARV lini pertama (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*)

Rangkuman paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa

Paduan pilihan	TDF + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT
----------------	---

Paduan	AZT + 3TC + NVP
--------	-----------------

alternatif	AZT + 3TC + EFV
------------	-----------------

	TDF + 3TC (atau FTC) + NVP
--	----------------------------

AZT + 3TC + EFV

TDF + 3TC (atau FTC) + EFV

^a Belum direkomendasikan pada pengguna rifampisin dan ibu hamil

b. Paduan terapi ARV lini pertama pada remaja (10-19 tahun)

Pemilihan paduan terapi ARV pada remaja berperan penting untuk membina kepatuhan terapi. Penggunaan paduan terapi ARV dalam bentuk kombinasi dosis tetap yang diberikan satu kali sehari diharapkan dapat menurunkan resistensi dan *loss to follow up*. Paduan terapi ARV lini pertama pada remaja terinfeksi HIV yang direkomendasikan oleh WHO tahun 2013 adalah TDF+3TC(atau FTC)+EFV. Efavirenz dengan dosis standar memiliki efek samping pada sistem saraf pusat yang dapat menurunkan kualitas hidup serta kepatuhan terapi.

Studi tentang paduan terapi ARV pada remaja masih terbatas. Dua telaah sistematis yang bertujuan untuk mencari pilihan paduan terapi ARV pada remaja hanya menemukan satu uji klinis yang populasinya termasuk remaja. Uji klinis acak PENPACT-1 membandingkan paduan terapi ARV berbasis PI dan NNRTI sebagai paduan terapi ARV lini pertama pada negara dengan pendapatan tinggi dan menengah. Pada akhir pengamatan tidak terdapat perbedaan luaran keamanan maupun keefektifan dari kedua paduan terapi ARV tersebut. Uji klinis acak tersebut memiliki beberapa bias, di antaranya sub populasi remaja hanya diwakili oleh sebagian kecil subjek dalam studi. Paduan terapi ARV yang digunakan dari kelompok NNRTI pada uji klinis PENPACT-1 lebih banyak menggunakan NVP atau nelvinafir, tidak sesuai dengan rekomendasi paduan NNRTI saat ini. Penggunaan paduan terapi ARV berbasis PI akan mempersulit pelaksanaan operasional di lapangan karena banyaknya diversifikasi paduan terapi ARV menurut usia.

Dilatarbelakangi oleh terbatasnya studi terapi ARV pada remaja, maka pilihan paduan terapi ARV pada remaja diekstrapolasi dari studi pada populasi dewasa. Hal tersebut

juga mempermudah sinkronisasi paduan terapi ARV remaja dengan dewasa.

Rekomendasi

Paduan terapi ARV lini pertama untuk remaja terdiri atas 3 paduan ARV. Paduan tersebut harus terdiri dari 2 obat kelompok NRTI+1 obat kelompok NNRTI:

- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dalam bentuk kombinasi dosis tetap merupakan pilihan paduan terapi ARV lini pertama pada remaja (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*).
- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dapat digunakan sebagai alternatif paduan terapi ARV lini pertama pada remaja (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*).

Jika paduan terapi ARV lini pertama di atas memiliki indikasi kontra atau tidak tersedia, salah satu paduan terapi berikut dapat dipilih (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*):

- AZT+3TC+EFV
- AZT+3TC+NVP
- TDF+3TC (atau FTC)+NVP

Rangkuman paduan terapi ARV lini pertama pada remaja

Paduan pilihan	TDF+3TC (atau FTC)+EFV
----------------	------------------------

Paduan alternatif	TDF +3TC (atau FTC)+EFV
-------------------	-------------------------

AZT+3TC+EFV

AZT+3TC+NVP

AZT+3TC+EFV

TDF+3TC (atau FTC)+NVP

Belum direkomendasikan pada pengguna rifampisin dan ibu hamil

- c. Paduan terapi ARV lini pertama pada anak berusia 3-10 tahun

Kelompok anak merupakan kelompok populasi terinfeksi HIV yang cakupan pengobatannya dengan ARV masih rendah bila dibandingkan dengan dewasa. Salah satu upaya untuk meningkatkan cakupan terapi ARV tersebut adalah dengan menyalurkan terapi ARV dengan populasi dewasa.

Uji klinis acak pemilihan jenis paduan NRTI sebagai “tulang punggung” pada anak terinfeksi HIV dilakukan di Afrika Selatan. Uji klinis tersebut membuktikan penggunaan ABC dibandingkan dengan AZT dikombinasikan dengan 3TC sama efektifnya untuk mencapai respons klinis, imunologis, dan virologis. Sama dengan alasan pemilihan paduan NRTI pada kelompok anak berusia <3 tahun, pemilihan paduan terapi ARV lini pertama akan memengaruhi pemilihan paduan pada lini kedua. Kegagalan terapi menggunakan paduan AZT dikhawatirkan menimbulkan akumulasi resistensi terhadap analog timidin sehingga mengurangi efektifitas ABC atau TDF sebagai paduan terapi ARV lini kedua. Alasan tersebut membuat paduan dengan ABC+3TC lebih diutamakan dibandingkan dengan paduan AZT+3TC.

Sampai saat ini belum ada telaah sistematis maupun uji klinis acak yang membandingkan keefektivitasan paduan terapi ARV berbasis TDF, ABC, atau AZT pada kelompok remaja terinfeksi HIV. *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan rekomendasi keamanan TDF untuk anak mulai di atas usia 2 tahun sejak tahun 2011. Penggunaan paduan TDF memberikan keuntungan penyelarasan dengan paduan dewasa serta apabila dikombinasi dengan 3TC dan EFV hanya membutuhkan waktu satu kali minum obat per hari. Paduan TDF memiliki efek samping toksisitas ginjal dan menurunkan densitas mineral tulang. Belum banyak studi yang meneliti efek samping TDF pada anak terutama kaitannya dengan gangguan pertumbuhan. Paduan ABC memiliki profil keefektivitasan yang sama baiknya dengan TDF. Abacavir memiliki keunggulan yaitu telah terbukti keamanannya digunakan pada populasi anak terinfeksi HIV. Hal tersebut membuat paduan dengan ABC masih digunakan sebagai pilihan paduan kelompok NRTI pada anak.

Telaah sistematis yang membandingkan EFV dan NVP sebagai pilihan paduan kelompok NNRTI mendapatkan EFV memiliki profil toksisitas jangka pendek dan respons virologis yang lebih baik dibandingkan dengan NVP. Anak terinfeksi HIV yang sudah mencapai supresi virus persisten menggunakan

paduan terapi ARV yang mengandung paduan NVP tidak perlu berganti menggunakan EFV. Pemilihan paduan EFV dapat dipertimbangkan apabila akan menyederhanakan paduan terapi ARV menjadi sekali sehari.

Seperti pada kelompok anak terinfeksi HIV kurang dari 3 tahun, penggunaan paduan ABC di Indonesia masih digunakan sebagai terapi ARV lini kedua. Abacavir belum tersedia di fasilitas kesehatan primer yang melayani pasien terinfeksi HIV, juga belum tersedia dalam bentuk kombinasi dosis tetap yang memudahkan pemberian. Keterbatasan tersebut menyebabkan paduan terapi ARV berbasis AZT+3TC masih digunakan sebagai paduan terapi ARV lini pertama untuk anak terinfeksi HIV.

Rekomendasi	
Untuk anak terinfeksi HIV berusia 3-10 tahun, pilihan paduan kelompok NRTI harus merupakan salah satu dari berikut: (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang</i>).	
<ul style="list-style-type: none"> • AZT atau TDF+3TC (atau FTC) • ABC+3TC 	
Untuk anak terinfeksi HIV berusia >3 tahun, paduan kelompok NNRTI terpilih adalah EFV dengan alternatif NVP (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti lemah</i>).	
Rangkuman paduan terapi ARV lini pertama pada anak berusia 3-10 tahun	
Paduan pilihan	AZT+3TC+EFV
Paduan alternatif	ABC+3TC+NVP
	ABC+3TC+EFV
	AZT+3TC+NVP
	TDF+3TC (atau FTC)+EFV
	TDF+3TC (atau FTC)+NVP

- d. Paduan terapi ARV lini pertama pada anak berusia kurang dari 3 tahun

Patogenesis infeksi HIV perinatal sangat berbeda dengan patogenesis infeksi pada dewasa. Infeksi HIV pada masa

perinatal memiliki progresivitas yang lebih cepat dibandingkan dengan infeksi HIV pada dewasa. *Viral load set-point* pada bayi yang terinfeksi perinatal berkali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan dewasa. Optimalisasi terapi ARV pada anak berusia kurang dari 3 tahun memiliki peran penting untuk mencapai kontrol replikasi virus yang efektif, sehingga tumbuh kembang yang optimal dapat tercapai.

Telaah sistematis terhadap dua uji klinis acak menyimpulkan keunggulan paduan berbasis PI dibandingkan dengan paduan berbasis NVP sebagai paduan terapi ARV lini pertama untuk anak berusia kurang dari 3 tahun. Anak berusia kurang dari 3 bulan yang mendapat paduan ARV berbasis PI memiliki luaran kegagalan virologis dan mortalitas yang lebih rendah. Paduan LPV/r memiliki ketahanan resistensi yang lebih baik, sehingga dapat melindungi resistensi paduan NRTI tanpa mengganggu penggunaan obat PI lain sebagai paduan terapi ARV lini kedua.

Pemilihan LPV/r sebagai paduan terapi ARV lini pertama pada anak berusia kurang dari 3 tahun bukan tanpa hambatan. Formulasi paduan LPV/r yang dapat diberikan dengan mudah pada bayi adalah yang berbentuk sirup, namun formulasi sirup membutuhkan ketersediaan rantai dingin hingga sesaat sebelum dikonsumsi. Formulasi paduan LPV/r yang lebih stabil tersedia dalam bentuk tablet, namun palatabilitasnya kurang optimal dan secara teknis sulit diberikan untuk bayi berusia kurang dari 3 bulan. Penyediaan paduan LPV/r dalam bentuk sirup maupun tablet memiliki biaya yang lebih mahal dibandingkan dengan penyediaan paduan NVP. Alternatif mengatasi hambatan tersebut adalah dengan mengganti paduan LPV/r menjadi paduan NNRTI setelah usia >3 tahun, apabila tercapai supresi virus yang persisten. Uji klinis acak di Afrika Selatan mendapatkan EFV lebih baik dibandingkan NVP untuk menggantikan LPV/r pada anak berusia >3 tahun.

Pemilihan paduan NRTI pada paduan terapi ARV diharapkan dapat menjadi paduan “tulang punggung” dengan toksisitas yang minimal. Pemilihan paduan ABC dibandingkan

dengan AZT dikombinasikan dengan 3TC sama efektifnya untuk mencapai respons klinis, imunologis, dan virologis. Pemilihan paduan terapi ARV lini pertama akan memengaruhi pemilihan paduan pada lini kedua. Kegagalan paduan terapi ARV lini pertama menggunakan AZT dapat menyebabkan akumulasi mutasi terhadap analog timidin sehingga mengurangi efektifitas ABC atau TDF sebagai paduan terapi ARV lini kedua. Risiko mutasi tersebut lebih besar apabila paduan terapi ARV lini pertama berbasis NNRTI. Sebaliknya, resistensi terhadap ABC tidak memicu bahkan dapat meningkatkan kerentanan virus HIV terhadap AZT.

Penggunaan ABC sebagai pilihan paduan NRTI pada paduan terapi ARV lini pertama juga bukan tanpa masalah. Pemilihan ABC sebagai paduan terapi lini pertama, apalagi bila dikombinasikan dengan LPV/r akan meningkatkan biaya terapi ARV. Hal tersebut akan menjadi beban terutama pada negara dengan sumber daya terbatas.

Paduan terapi ARV lini pertama di Indonesia, belum sepenuhnya dapat mengikuti panduan terbaru dari WHO. Paduan LPV/r baik dalam formulasi sirup maupun tablet serta ABC belum tersedia di seluruh fasilitas kesehatan tingkat pertama yang melayani pasien dengan infeksi HIV. Kedua paduan tersebut masih digunakan sebagai paduan terapi ARV lini kedua. Pemilihan paduan terapi ARV harus mempertimbangkan berbagai faktor yang dapat menghambat keterlangsungan terapi, salah satunya ketersediaan obat dalam jangka waktu panjang. Pemilihan paduan terapi ARV lini pertama pada anak berusia kurang dari 3 tahun di Indonesia masih menggunakan paduan alternatif yaitu AZT+3TC+NVP. Beberapa pertimbangan yang mendasari antara lain ketersediaan obat di fasilitas primer dalam jangka panjang, kemudahan pemberian LPV/r formulasi sirup membutuhkan rantai dingin/ *cold chain* hingga sesaat sebelum dikonsumsi, serta keterbatasan pilihan paduan terapi ARV lini kedua dan lini ketiga.

Rekomendasi
Paduan terapi ARV pada anak berusia <3 tahun terdiri atas 2 obat kelompok NRTI dan 1 obat kelompok PI, sedangkan paduan alternatif terdiri atas 2 obat kelompok NRTI dan 1 obat kelompok NNRTI (<i>sangat direkomendasikan, kekuatan bukti sedang</i>).
Pilihan paduan kelompok NRTI adalah ABC atau AZT dikombinasikan dengan 3TC (<i>sangat direkomendasikan, kekuatan bukti sedang</i>).
Paduan berbasis LPV/r harus digunakan sebagai pilihan lini pertama ARV pada anak berusia <3 tahun, tanpa melihat riwayat pajanan terhadap kelompok NNRTI sebelumnya. Bila LPV/r tidak tersedia, terapi harus diinisiasi dengan paduan berbasis NVP (<i>sangat direkomendasikan, kekuatan bukti sedang</i>).
Apabila tersedia pemantauan <i>viral load</i> , dapat dipertimbangkan perubahan paduan LPV/r menjadi EFV setelah usia >3 tahun, dengan syarat tercapai supresi virus persisten (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang</i>).
Rangkuman paduan terapi ARV lini pertama pada anak berusia <3 tahun
Paduan pilihan (ABC atau AZT)+3TC+LPV/r
Paduan alternatif (ABC atau AZT)+3TC+NVP

3. Paduan terapi ARV lini kedua

a. Paduan terapi ARV lini kedua pada remaja dan orang dewasa

Resistensi silang dalam kelas ARV yang sama terjadi pada mereka yang mengalami kegagalan terapi. Resistensi terjadi ketika HIV terus berproliferasi meskipun dalam terapi ARV. Jika kegagalan terapi terjadi dengan paduan NNRTI atau 3TC, hampir pasti terjadi resistensi terhadap seluruh NNRTI dan 3TC. Penggunaan ARV menggunakan *boosted*-PI + kombinasi 2 NRTI menjadi rekomendasi sebagai terapi pilihan lini kedua untuk dewasa, remaja, dan juga anak dengan paduan berbasis NNRTI yang digunakan sebagai lini pertama.

Prinsip pemilihan paduan ARV lini berikutnya adalah pilih kelas obat ARV sebanyak mungkin, minimal dua obat baru yang diduga masih aktif, berdasarkan riwayat penggunaan obat sebelumnya dan pengetahuan mekanisme kerja obat ARV yang baru. Penggunaan paduan NRTI harus dinilai apabila

terjadi kegagalan terapi untuk mengoptimalisasi terapi serta memaksimalkan aktivitas antivirus. Apabila paduan dengan analog timidin (AZT) digunakan sebagai paduan terapi lini pertama maka harus diganti dengan TDF pada paduan terapi lini kedua. Apabila paduan dengan analog non-timidin (TDF) digunakan sebagai paduan terapi lini pertama maka harus diganti dengan AZT pada paduan terapi lini kedua. Penggunaan 3TC atau FTC tetap dipertimbangkan untuk dilanjutkan meskipun terdapat resistensi karena berkontribusi terhadap aktivitas paduan ARV secara parsial. Berdasarkan data *in vitro*, virus HIV yang memiliki mutasi M184V terhadap 3TC dapat menginduksi resensitasi terhadap AZT atau TDF.

Sejak pedoman WHO sebelumnya, obat *boosted*-PI yang direkomendasikan adalah LPV/r atau atazanavir/ritonavir (ATV/r). Kedua jenis *boosted*-PI ini tersedia dalam bentuk tahan panas dan mempunyai potensi yang sama pada pasien yang gagal pada lini pertama dengan efek samping yang tidak berbeda bermakna. ATV/r tidak tersedia di Indonesia, sehingga pilihan *boosted*-PI pada paduan lini kedua adalah LPV/r.

Pada ODHA yang dalam pengobatan TB aktif, penggunaan bersama LPV/r dengan rifampisin akan menurunkan konsentrasi plasma PI, sehingga sebaiknya dihindari.¹⁵¹ Alternatifnya adalah menggunakan dosis ganda LPV/r (800 mg/200 mg dua kali sehari), namun dengan risiko jumlah obat yang banyak dan efek samping yang lebih tinggi, sehingga memerlukan pengawasan lebih ketat. Pilihan lain adalah dengan menggunakan paduan non-rifampisin, yaitu 2SHZE pada fase awal, dilanjutkan dengan HE pada fase lanjutan dengan durasi lebih lama.

Pada pasien ko-infeksi HIV-VHB yang mendapatkan kombinasi TDF+3TC atau TDF+FTC untuk lini pertama, maka kombinasi ini tetap diteruskan pada paduan lini kedua untuk mempertahankan aktivitas antivirus VHB dan mencegah *hepatic flare*, sehingga kombinasi menjadi AZT+TDF+3TC (atau FTC)+ *boosted* PI.

Rekomendasi

Paduan obat lini kedua pada remaja dan orang dewasa menggunakan kombinasi 2 NRTI dan 1 *boosted*-PI. (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)

Pilihan paduan NRTI lini kedua sebagai berikut:

- Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama dengan paduan TDF+3TC(atau FTC), paduan kelompok NRTI lini kedua yang terpilih adalah AZT+3TC. (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama dengan paduan AZT+3TC, paduan kelompok NRTI lini kedua yang terpilih adalah TDF+3TC (atau FTC) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Pilihan *boosted*-PI pada paduan lini kedua adalah LPV/r (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Rangkuman paduan terapi ARV lini kedua pada dewasa dan remaja

Populasi target	Paduan lini kedua pilihan	
Dewasa dan remaja (≥ 10 tahun)	jika AZT digunakan sebagai lini pertama	TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r
	Jika TDF digunakan sebagai lini pertama ARV	AZT + 3TC + LPV/r
HIV dan ko-infeksi TB	jika AZT digunakan sebagai lini pertama	TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r dosis ganda ^a
	Jika TDF digunakan sebagai lini pertama ARV	AZT + 3TC + LPV/r dosis ganda ^a
HIV dan ko-infeksi VHB	AZT + TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r	

b. Paduan terapi ARV lini kedua pada anak

Dari seluruh anak terinfeksi HIV yang mendapatkan terapi ARV diperkirakan sekitar 20% akan mengalami kegagalan virologis menggunakan paduan terapi ARV lini pertama. Pemilihan paduan terapi ARV lini kedua untuk anak terinfeksi HIV cukup sulit, mengingat keterbatasan formulasi

ARV yang tersedia dan kurangnya pengalaman terutama di negara dengan sumber daya terbatas. Telaah sistematis bertujuan untuk mengetahui luaran paduan terapi ARV lini kedua dan ketiga mendapatkan 13 studi kohort dan 7 studi *single arm*. Telaah sistematis tersebut menyimpulkan seluruh paduan ARV lini kedua dan ketiga cukup efektif dan dapat ditoleransi dengan baik, namun sulit untuk menyimpulkan preferensi paduan terapi ARV lini kedua dan ketiga pada anak karena kurangnya data pembandingan.

Untuk anak terinfeksi HIV yang mengalami kegagalan menggunakan paduan terapi ARV berbasis PI, paduan *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI) memiliki keunggulan dibandingkan dengan paduan NNRTI. Raltegravir dapat diberikan sejak usia 4 minggu dan memiliki formula dengan palatabilitas yang baik, namun paduan tersebut belum tersedia di Indonesia. Hal tersebut membuat dan pemilihan EFV sebagai paduan terapi ARV lini kedua disertai konseling untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan, lebih diutamakan. Data tidak langsung dari uji klinis acak yang dilakukan pada anak yang lebih besar menyimpulkan paduan NNRTI aman digunakan sebagai paduan terapi ARV lini kedua, namun keamanan penggunaannya pada anak yang lebih muda maupun bayi masih terbatas. Penggantian lebih cepat menjadi paduan berbasis NVP pada anak berusia <3 tahun yang mengalami kegagalan terapi dengan paduan berbasis PI, dapat dipertimbangkan apabila terjadi perburukan klinis.

Anak yang mengalami kegagalan terapi dengan paduan berbasis NNRTI direkomendasikan untuk menggunakan paduan berbasis PI sebagai pilihan paduan terapi lini kedua, karena ketersediaannya lebih luas dan biayanya lebih rendah. Paduan PI yang direkomendasikan adalah LPV/r.

Penggunaan paduan NRTI harus dinilai apabila terjadi kegagalan terapi untuk mengoptimisasi terapi serta memaksimalkan aktivitas antivirus. Apabila paduan dengan analog timidin (AZT) digunakan sebagai paduan terapi lini pertama maka harus diganti dengan ABC atau TDF pada paduan terapi lini kedua, begitu pula sebaliknya. Apabila

paduan dengan analog non-timidin (ABC atau TDF) digunakan sebagai paduan terapi lini pertama maka harus diganti dengan AZT pada paduan terapi lini kedua. Seperti pada orang dewasa, penggunaan 3TC atau FTC tetap dipertimbangkan untuk dilanjutkan meskipun terdapat resistensi karena berkontribusi terhadap aktivitas paduan ARV secara parsial.

Rekomendasi

Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama berbasis LPV/r, paduan harus berganti kepada paduan terapi ARV lini kedua yang terdiri atas 2 paduan kelompok NNRTI+EFV (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*).

Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama berbasis NNRTI, anak terinfeksi HIV harus berganti kepada paduan terapi ARV lini kedua berbasis paduan kelompok PI. Pilihan paduan dari kelompok PI yang merupakan pilihan pertama adalah LPV/r (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*).

Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama dengan paduan ABC atau TDF+3TC, paduan kelompok NRTI lini kedua yang terpilih adalah AZT+3TC (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*).

Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama dengan paduan AZT+3TC, paduan kelompok NRTI lini kedua yang terpilih adalah ABC atau TDF+3TC (atau FTC) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*).

Rangkuman paduan terapi ARV lini kedua pada anak

	Paduan terapi ARV lini pertama	Paduan terapi ARV lini kedua
Paduan berbasis LPV/r	ABC+3TC+LPV/r AZT+3TC +LPV/r	AZT+3TC+EFV ABC atau TDF+3TC (atau FTC) +EFV
Paduan berbasis NNRTI	Semua usia ABC atau +3TC(atau +EFV(atau NVP)	TDF FTC) AZT+3TC+LPV/r
	AZT+3TC + EFV(atau NVP)	ABC atau TDF+3TC(atau FTC) +LPV/r

TDF hanya dapat digunakan pada anak usia di atas 2 tahun

4. Paduan terapi ARV lini ketiga

Pada kasus kegagalan lini pertama dan kedua dengan NRTI, NNRTI dan PI seperti di Indonesia, paduan yang dapat diberikan selanjutnya adalah kombinasi INSTI dan PI generasi kedua, dengan atau tanpa tambahan NRTI. Studi Sailing pada ODHA yang sudah resisten berbagai obat namun belum pernah menggunakan INSTI sebelumnya menunjukkan paduan boosted PI dengan dolutegavir (DTG) dapat mensupresi virus lebih baik daripada boosted PI dengan raltegravir (RAL) (71% dibanding 64% pada minggu ke-48 pengobatan). Sebanyak 19% ODHA dalam penelitian tersebut menggunakan paduan darunavir/ritonavir (DRV/r), TDF dengan DTG atau RAL dan 10% menggunakan DRV/r, etravirin (ETV) dengan DTG atau RAL.

Sementara itu, berbagai studi mencoba melakukan simplifikasi paduan dengan tidak memasukkan NRTI pada terapi *salvage*. Salah satu yang dapat digunakan adalah kombinasi DRV/r dengan DTG. Studi retrospektif-prospektif Tivista yang menilai keberhasilan paduan tersebut pada ODHA yang menggunakannya sebagai terapi *salvage* atau terapi simplifikasi menunjukkan jumlah subjek yang mencapai *viral load* tak terdeteksi meningkat dari 37,7% menjadi 83% pada minggu ke-48. Sebagai tambahan, obat-obat tersebut juga dapat digunakan pada anak dan remaja pada berbagai studi.

Pada ODHA yang gagal terapi dengan berbagai macam obat namun tidak mempunyai akses untuk obat lainnya, seperti gagal terapi lini kedua namun tidak ada obat lini ketiga, tujuan pengobatan ARV adalah mempertahankan fungsi imunologis, mencegah perburukan klinis, dan meminimalkan resisten terhadap obat golongan baru yang mungkin dapat digunakan pada paduan selanjutnya. Pada kondisi seperti ini, ODHA dianjurkan untuk melanjutkan paduan obat yang dapat ditoleransi selanjutnya. Beberapa studi menunjukkan bahwa meneruskan terapi ARV walaupun supresi virus tidak terjadi dan CD4 tidak meningkat, risiko progresivitas penyakit dapat dikurangi. Menambahkan satu obat ARV yang dianggap masih aktif tidak direkomendasikan karena meningkatkan risiko timbulnya resistensi lainnya.

Rekomendasi			
Paduan ARV lini ketiga harus menggunakan obat dengan risiko resistensi silang dengan paduan yang digunakan sebelumnya, seperti INSTI, NNRTI generasi kedua dan PI. <i>(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah).</i>			
Pasien yang gagal terapi lini kedua, namun tidak mempunyai pilihan obat ARV lini ketiga, tetap melanjutkan paduan obat yang dapat ditoleransi sebelumnya <i>(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah).</i>			
Rangkuman paduan terapi ARV lini ketiga pada anak, remaja dan dewasa			
	Paduan terapi ARV lini pertama	Paduan terapi ARV lini kedua	Paduan terapi ARV lini ketiga
Remaja dan dewasa	2 NRTI+ EFV(atau NVP)	2 NRTI+ LPV/r	DRV/r+DTG±1-2 NRTI
Anak (0-10 tahun)	2 NRTI+ LPV/r	2NRTI+ EFV	
	2 NRTI+ EFV(atau NVP)	2 NRTI+ LPV/r	

5. Pemantauan setelah pemberian terapi ARV

Pemantauan setelah pemberian ARV bertujuan untuk mengevaluasi respons pengobatan. Evaluasi pasien selama dalam pengobatan dilakukan bersama-sama antara dokter, perawat, konselor. Evaluasi tidak hanya dilakukan untuk kondisi fisik, namun juga psikologis, untuk membantu pasien dan keluarganya selama menjalani pengobatan.

Penting sekali melakukan pemantauan dalam 6 bulan pertama terapi ARV. Perbaikan klinis dan imunologis diharapkan muncul dalam masa pemantauan ini, selain untuk mengawasi kemungkinan terjadinya sindrom inflamasi rekonstitusi imun (IRIS) atau toksisitas obat (lampiran 13). Pemantauan awal dan pemantauan selanjutnya harus selalu dilakukan untuk memastikan keberhasilan terapi ARV, mendeteksi masalah terkait kepatuhan, dan menentukan kapan terapi ARV harus diganti ke lini selanjutnya.

Kepatuhan pengobatan didefinisikan sebagai sejauh mana perilaku 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).

a. Pemantauan terhadap efek samping ARV dan substitusi ARV

Pendekatan gejala dilakukan untuk mengarahkan pemeriksaan laboratorium yang akan dilakukan untuk pemantauan toksisitas dan keamanan ARV. Beberapa pemeriksaan laboratorium disarankan untuk dilakukan pada orang-orang dengan risiko tinggi terhadap obat tertentu, seperti terlihat pada tabel 4. Pemantauan efek samping ARV dengan pendekatan gejala perlu diteliti lebih lanjut untuk mendapatkan keluaran pengobatan yang optimal, terutama pemeriksaan kreatinin pada pemakaian TDF.

Tabel 4. Rekomendasi tes laboratorium setelah pemberian terapi

Fase penatalaksanaan HIV	Rekomendasi	Pemeriksaan lanjutan yang diperlukan
Selama menggunakan ARV	<ul style="list-style-type: none"> Jumlah CD4 (tiap 6 bulan)* <i>Viral load</i> (pada bulan ke 6 dan ke 12 setelah memulai ARV dan berikutnya setiap 12 bulan) 	<ul style="list-style-type: none"> Serum kreatinin dan eLFG tiap 6 bulan pada penggunaan TDF Hb pada penggunaan AZT
Gagal terapi	<ul style="list-style-type: none"> <i>Viral load</i> Jumlah sel CD4 	HbsAg (apabila sebelum ganti lini pengobatan belum pernah di tes, atau jika hasil pemeriksaan awal (<i>baseline</i>) negatif dan belum pernah divaksin setelahnya)

ARV

*Pada ODHA yang jumlah virus pada beberapa kali pemeriksaan sudah tidak terdeteksi dan jumlah CD4 sudah meningkat di atas 200 sel/ μ L, pemeriksaan CD4 rutin tidak diperlukan lagi

Efek samping (toksisitas) ARV dapat terjadi dalam beberapa minggu pertama setelah inisiasi hingga toksisitas pada pemakaian lama, dan dapat terjadi dalam berbagai derajat keparahan. Berikut dalam tabel 5 adalah toksisitas

ARV lini pertama yang mungkin terjadi, faktor risiko, dan pilihan substitusinya.

Tabel 5. Toksisitas ARV lini pertama dan pilihan obat substitusi

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko	Pilihan substitusi lini 1
TDF	Disfungsi tubulus renalis	Sudah ada penyakit ginjal sebelumnya	Dewasa= AZT Anak = AZT atau ABC
	Sindrom Fanconi	Usia lanjut IMT < 18,5 atau BB < 50 kg pada dewasa DM tak terkontrol Hipertensi tak terkontrol Penggunaan bersama obat nefrotoksik lain atau boosted PI	Jangan memberikan TDF pada pasien dengan eLFG <50 mL/menit, hipertensi tidak terkontrol, diabetes yang tidak terkontrol, atau adanya gagal ginjal ^a
	Menurunnya densitas mineral tulang	Riwayat osteomalasia dan fraktur patologis Faktor risiko osteoporosis atau <i>bone-loss</i> lainnya Defisiensi vitamin D	
	Asidosis laktat atau hepatomegali dengan steatosis	Penggunaan nukleosida analog yang lama Obesitas Penyakit hati	
Eksaserbasi hepatitis B (<i>hepatic flares</i>)	Jika TDF dihentikan karena toksisitas lainnya pada ko-infeksi hepatitis B	Gunakan alternatif obat hepatitis lainnya seperti entecavir	

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko	Pilihan substitusi lini 1
AZT	Anemia atau neutropenia berat	Anemia atau neutropenia sebelum mulai terapi Jumlah CD4 \leq 200 sel/ μ L (dewasa)	Dewasa: TDF, atau pertimbangkan penggunaan AZT dosis rendah ^{b,a} Anak: ABC atau TDF (usia > 3 tahun)
	Intoleransi saluran cerna berat ^c		Dewasa: TDF Anak: ABC atau TDF (usia > 3 tahun)
	Asidosis laktat atau hepatomegali dengan steatosis Miopati, lipoatrofi atau lipodistrofi	IMT > 25 atau BB > 75 kg (dewasa) Penggunaan nukleosida analog yang lama	Dewasa: TDF Anak: ABC atau TDF (usia > 3 tahun)
	EFV	Toksistas SSP persisten (seperti mimpi buruk, depresi, kebingungan, halusinasi, psikosis)	Sudah ada gangguan mental atau depresi sebelumnya Penggunaan siang hari
Kejang		Riwayat kejang	mentoleransi NVP dan
Hepatotoksistas		Sudah ada penyakit liver sebelumnya Ko-infeksi VHB dan VHC Penggunaan bersama obat hepatotoksik lain	EFV, gunakan RPV. Jika tidak dapat juga, gunakan LPV/r ^d atau pada anak dapat digunakan NRTI ketiga ^e
Hipersensitivitas obat ^f Ginekomastia pada pria		Faktor risiko tidak diketahui	

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko	Pilihan substitusi lini 1
NVP	Hepatotoksitas ^g	Sudah ada penyakit liver sebelumnya Ko-infeksi VHB dan VHC Penggunaan bersama obat hepatotoksik lain jumlah CD4 baseline tinggi, CD4 >250 sel/ μ L pada perempuan CD4 >400 sel/ μ L pada pria	Substitusi dengan EFV ⁶⁰⁰ Jika pasien tidak dapat mentoleransi NVP dan EFV ⁶⁰⁰ , gunakan RPV atau EFV ⁴⁰⁰ Jika tidak dapat juga, gunakan LPV/r ^d atau pada anak dapat digunakan NRTI ketiga ^e
	Hipersensitivitas obat ^f	Faktor risiko tidak diketahui	

- 1) Pada ODHA dewasa yang tidak dapat menggunakan AZT atau TDF, misalkan pada keadaan gagal ginjal, pilihan lain adalah dengan menggunakan ABC
- 2) Dosis rendah AZT adalah 250 mg dua kali sehari untuk orang dewasa
- 3) Batasannya adalah intoleransi saluran cerna refrakter dan berat yang dapat menghalangi minum obat ARV (mual dan muntah persisten).
- 4) Introduksi PI dalam paduan lini pertama mengakibatkan menyempitnya pilihan obat berikutnya bila sudah terjadi kegagalan terapi.
- 5) Penggunaan triple NRTI mungkin kurang poten dibanding paduan lain
- 6) Lesi kulit yang berat didefinisikan sebagai lesi luas dengan deskuamasi, angioedema, atau reaksi mirip serum sickness, atau lesi disertai gejala konstitusional seperti demam, lesi oral, melepuh, edema fasial, konjungtivitis. Sindrom Stevens-Johnson dapat mengancam jiwa, oleh karena itu hentikan NVP atau EFV, 2 obat lainnya diteruskan hingga 1-2 minggu ketika ditetapkan paduan ARV berikutnya.

- 7) Hepatotoksisitas yang dihubungkan dengan pemakaian NVP jarang terjadi pada anak terinfeksi HIV yang belum mencapai usia remaja.

Rilpivirin (RPV) adalah obat alternatif pada ODHA yang tidak dapat mentoleransi EFV dan NVP. Studi ECHO, THRIVE, dan STaR menunjukkan efek samping neuropsikiatrik, hipersensitivitas obat, dislipidemia yang lebih jarang dibanding dengan EFV. Namun, RPV sebaiknya tidak digunakan pada ODHA dengan CD4 < 200 sel/ μ L atau *viral load* > 100.000 kopi/mL karena efektivitasnya lebih rendah pada kondisi tersebut. Perlu mendapat perhatian bahwa obat ini harus diminum bersama makanan (minimal 390 kalori) dan absorpsinya akan berkurang pada pasien yang menggunakan obat penurun asam lambung. Karena itu, penghambat pompa proton (*proton pump inhibitor*) dikontraindikasikan pada pengguna RPV, sedangkan antasida atau agonis H2 harus digunakan dengan hati-hati. Antasida dapat digunakan minimal 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah pemberian RPV, sedangkan agonis reseptor H2 digunakan minimal 12 jam sebelum atau 4 jam sesudah pemberian RPV. Studi RPV pada anak baru dipakai pada anak minimal usia 12 tahun dan berat badan minimal 32 kg, sehingga obat ini belum direkomendasikan pada anak di bawah batasan tersebut.

Tipe toksisitas dan faktor risiko dari ARV lini kedua dan ketiga dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Faktor risiko dan tipe toksisitas ARV lini kedua dan

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko
LPV/r	EKG abnormal (PR dan QT interval prolongation, <i>torsade de pointes</i>)	Gangguan konduksi jantung Penggunaan bersama obat yang dapat memperpanjang interval PR lainnya
	Pemanjangan interval QT	Sindrom pemanjangan interval QT kongenital Hipokalemia Penggunaan bersama obat yang dapat memperpanjang interval QT lainnya
	Hepatotoksisitas	Sudah ada penyakit hati sebelumnya Ko-infeksi VHB dan VHC Penggunaan bersama obat hepatotoksik lainnya

ketiga

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko
	Pankreatitis	Stadium HIV lebih lanjut, penyalahgunaan alkohol
	Risiko prematur, lipoatrofi, sindrom metabolik, dislipidemia, diare	Faktor risiko tidak diketahui
DRV/r	Reaksi hipersensitivitas	
	Hepatotoksitas	
	Diare, mual, sakit kepala, dislipidemia, hiperglikemia, maldistribusi lemak [11]	
DTG	hepatotoksitas	Ko-infeksi VHC dan VHB
	Reaksi hipersensitivitas	
	Insomnia, sakit kepala	Riwayat gangguan psikiatrik sebelumnya
	Depresi dan ide bunuh diri (jarang)	Perempuan Usia > 60 tahun

b. Pemantauan respons terapi dan penentuan kegagalan terapi ARV

1) Pemantauan *viral load*

Pemeriksaan *viral load* dapat digunakan untuk mendeteksi lebih dini dan akurat kegagalan pengobatan dibandingkan dengan pemantauan menggunakan kriteria imunologis dan klinis. Selain itu, pemeriksaan *viral load* juga dapat digunakan sebagai informasi dalam memutuskan penggantian paduan dari lini pertama menjadi lini kedua dan seterusnya sehingga keluaran klinis dapat lebih baik. Suatu studi mendapatkan sebanyak 70% pasien yang mendapatkan ARV lini pertama dengan *viral load* yang tinggi akan mengalami penurunan *viral load* setelah mendapat intervensi kepatuhan. *Viral load* juga digunakan untuk menduga risiko transmisi kepada orang lain, terutama pada ODHA

hamil dan pada tingkat populasi.

Pemeriksaan *viral load* dilakukan dengan 2 strategi, yang pertama pemeriksaan rutin dan pemeriksaan terbatas (lampiran 15). Pada strategi pemeriksaan *viral load* rutin, pemeriksaan dilakukan pada 6 bulan setelah memulai pengobatan, kemudian 12 bulan setelah pengobatan, dan selanjutnya setiap 12 bulan. Pada kondisi pemeriksaan *viral load* terbatas atau *targeted viral load*, maka strategi yang digunakan adalah pemeriksaan *viral load* dilakukan ketika terdapat kecurigaan kegagalan pengobatan ARV berdasarkan kriteria klinis dan imunologis. Penggunaan strategi pemeriksaan *viral load* jika terdapat kecurigaan kegagalan secara klinis dan imunologis lebih murah dibandingkan dengan pemeriksaan *viral load* rutin, namun berpotensi terjadi keterlambatan perubahan lini, yang pada akhirnya dapat menyebabkan meningkatkan progresivitas penyakit, transmisi HIV, dan resistensi ARV.

Rekomendasi

Pemeriksaan *viral load* rutin dilakukan pada bulan ke 6 dan ke 12 setelah memulai ARV dan berikutnya setiap 12 bulan (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*).

2) Pemantauan CD4

Pemeriksaan jumlah CD4 merupakan indikator fungsi imunitas karena menggambarkan progresivitas penyakit dan harapan hidup pada ODHA. Pemeriksaan ini juga digunakan untuk menilai respons imunologis terhadap ARV dan menentukan indikasi pemberian dan penghentian profilaksis infeksi oportunistik. Pada ODHA yang jumlah virus pada beberapa kali pemeriksaan sudah tidak terdeteksi dan jumlah CD4 sudah meningkat di atas 200 sel/ μ L, pemeriksaan CD4 rutin tidak diperlukan lagi dan dapat menghemat biaya pemeriksaan.

Pada kondisi jumlah virus sudah tidak terdeteksi namun jumlah CD4 menurun juga tidak membuat klinisi harus mengganti paduan pengobatan. Telaah sistematik

terhadap beberapa studi di berbagai negara menunjukkan bahwa penurunan CD4 kurang dari 200 sel/ μ L pada anak dan dewasa yang jumlah virus sudah tidak terdeteksi jarang terjadi. Jika terjadi penurunan jumlah CD4 umumnya hanya sementara dan disebabkan oleh faktor lain seperti penggunaan obat immunosupresan. Selain itu, risiko pneumonia *Pneumocystis jirovecii* sangat rendah pada ODHA yang virus sudah tidak terdeteksi dengan terapi ARV walau jumlah CD4 antara 100 dan 200 sel/ μ L.

Rekomendasi

Pada kondisi pemeriksaan *viral load* dapat dilakukan rutin, pemeriksaan CD4 direkomendasikan untuk dilakukan pada saat didiagnosis HIV, 6 bulan setelah pengobatan, sampai indikasi menghentikan kotrimoksazol (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*).

3) Penentuan kegagalan terapi

Kegagalan terapi dapat dilihat dari berbagai kriteria, yaitu kriteria virologis, imunologis, dan klinis (tabel 7). Kriteria terbaik adalah kriteria virologis (lampiran 14), namun bila tidak dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium maka digunakan kriteria imunologis. Sebaiknya tidak menunggu kriteria klinis terpenuhi agar dapat mengganti ke lini selanjutnya lebih awal.

Pasien harus menggunakan ARV minimal 6 bulan sebelum dinyatakan gagal terapi dalam keadaan kepatuhan yang baik. Jika kepatuhannya tidak baik atau berhenti minum obat, penilaian kegagalan dilakukan setelah minum obat kembali secara teratur minimal 3-6 bulan.

Tabel 7. Definisi kegagalan terapi dan keputusan untuk mengganti terapi

ARV

Kegagalan	Definisi	Keterangan
Gagal klinis	Dewasa dan remaja Munculnya infeksi oportunistik baru atau berulang (stadium klinis WHO 4) Anak Munculnya infeksi oportunistik baru atau berulang (stadium klinis WHO 3 atau 4, kecuali TB)	Kondisi klinis harus dibedakan dengan IRIS yang muncul setelah memulai terapi ARV. Untuk dewasa, beberapa stadium klinis WHO 3 (TB paru atau infeksi bakteri berat lainnya) atau munculnya EPP kembali dapat mengindikasikan gagal terapi.
Gagal imunologis	Dewasa dan anak ≥ 5 tahun CD4 ≤ 250 sel/ μ L disertai dengan kegagalan klinis Atau CD4 persisten dibawah 100 sel/ μ L Anak usia di bawah 5 tahun CD4 persisten di bawah 200 sel/ μ L atau $< 10\%$	Tanpa adanya infeksi lain yang menyebabkan penurunan jumlah CD4 Kriteria klinis dan imunologis memiliki sensitivitas rendah untuk mengidentifikasi gagal virologis, terlebih pada kasus yang memulai ARV dan mengalami gagal terapi pada jumlah CD4 yang tinggi. Namun saat ini belum ada alternatif yang valid untuk mendefinisikan gagal imunologis selain kriteria ini.
Gagal virologis	Pada pasien dengan kepatuhan yang baik, <i>viral load</i> di atas 1000 kopi/mL berdasarkan 2x pemeriksaan <i>viral load</i> dengan jarak 3-6 bulan	Batasan untuk mendefinisikan kegagalan virologis dan penggantian paduan ARV belum dapat ditentukan

World Health Organization merekomendasikan ambang batas 1000 kopi/mL untuk menentukan kegagalan virologis. Hal ini berdasarkan penelitian yang mendapatkan risiko transmisi HIV dan progresi penyakit sangat rendah pada *viral load* di bawah 1000 kopi/mL. Di bawah ambang batas ini, *viral blip* atau viremia kadar rendah (5-1000 kopi/mL) kadang dapat ditemukan namun tidak berkaitan dengan kejadian kegagalan terapi. Kegagalan virologis dapat terjadi karena beberapa sebab, yang utama adalah kepatuhan pasien. Resistensi ARV primer (yang ditransmisikan) dapat menjadi penyebab lainnya, selain faktor efek samping obat, malabsorpsi, interaksi obat ARV dengan obat lain (lampiran 11 dan 12), termasuk obat di luar resep dokter.

E. Tata laksana infeksi oportunistik dan komorbiditas

1. Pengobatan profilaksis infeksi oportunistik

a. Profilaksis kotrimoksazol

Sebagaimana diketahui bahwa pasien dengan infeksi HIV mudah sekali terkena infeksi oportunistik. Berdasarkan rekomendasi WHO dan ISTC semua pasien HIV yang telah terdiagnosis TB sebagai salah satu infeksi oportunistik harus diberikan kotrimoksazol sebagai pencegahan infeksi lain tanpa menilai jumlah CD4 atau berapapun nilai CD4, diberikan dengan dosis 1 kali 960 mg per hari selama mendapat terapi OAT. Apabila pengobatan OAT selesai dan nilai CD4 >200 sel/ μ L, maka pemberian kotrimoksazol dapat dihentikan, tetapi apabila CD4 < 200 sel/ μ L, maka kotrimoksazol dapat diteruskan dengan dosis yang sama.

1) Profilaksis kotrimoksazol pada dewasa terinfeksi HIV

Profilaksis antimikroba menggunakan kotrimoksazol merupakan bagian dari pelayanan HIV. Berbagai penelitian telah membuktikan efektifitas pengobatan pencegahan kotrimoksazol dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pada ODHA. Di Indonesia, profilaksis kotrimoksazol diberikan pada pasien HIV

(termasuk wanita hamil) dengan WHO stadium 3 atau 4 dan/atau kadar CD4 ≤ 200 sel/ μ L. Penelitian yang dilakukan di Afrika didapatkan bahwa pemberian profilaksis kotrimoksazol dapat menurunkan mortalitas dan kejadian komplikasi HIV yang berat pada pasien dengan keadaan immunosupresi berat pada WHO stadium 3 dan 4 atau pemeriksaan laboratorium didapatkan CD4 < 200 sel/ μ L. Profilaksis kotrimoksazol juga diberikan secara rutin pada wanita hamil. Telaah sistematis terhadap 24 studi yang mengevaluasi penggunaan kotrimoksazol pada wanita hamil pada tiap semester menunjukkan regimen ini aman diberikan pada ibu hamil dengan infeksi HIV.

Pemberian profilaksis kotrimoksazol dapat dihentikan, termasuk pada wanita hamil apabila klinis stabil dalam terapi ARV. Penghentian profilaksis kotrimoksazol apabila memungkinkan disertai dengan bukti pemulihan imunitas dan penekanan kadar virus. Data dari penelitian *Daily Co-trimoxazole Prophylaxis in Severely Immunosuppressed HIV-Infected Adults in Africa Started on Combination Antiretroviral Therapy (DART)* menunjukkan penggunaan kotrimoksazol menurunkan mortalitas sebanyak 50% pada pasien HIV dengan immunosupresi berat yang juga mendapat terapi ARV.

Dua studi di daerah yang tidak termasuk daerah endemis malaria menunjukkan bahwa profilaksis kotrimoksazol dapat dihentikan pada ODHA yang virusnya sudah tersupresi dan memiliki jumlah CD4 > 100 sel/ μ L. Pada kedua kondisi tersebut tidak terdapat perbedaan angka kejadian *Pneumocystis jirovecii* pneumonia dan mortalitas antara yang tanpa maupun yang mendapatkan kotrimoksazol profilaksis.

Pasien dewasa dengan infeksi HIV yang akan memulai terapi ARV dan memiliki jumlah CD4 < 200 sel/ μ L; dianjurkan untuk diberikan kotrimoksazol 2 minggu sebelum memulai terapi ARV. Hal tersebut bermanfaat untuk melihat kepatuhan pasien terhadap terapi dan

menyingkirkan efek samping yang tumpang tindih antara kotrimoksazol dengan terapi ARV, mengingat bahwa banyak paduan ARV mempunyai efek samping yang sama dengan efek samping kotrimoksazol. Profilaksis kotrimoksazol diberikan secara rutin pada ODHA dengan TB aktif tanpa melihat jumlah CD4. Profilaksis kotrimoksazol yang diberikan pada semua ODHA dengan TB aktif tersebut secara konsisten mengurangi mortalitas (RR 0,70; IK 95% 0,6-0,83) dan perawatan rumah sakit (HR 0,54; IK 95% 0,39-0,74) pada uji klinis acak tersamar ganda. Dosis pemberian kotrimoksazol pada ODHA dapat dilihat pada lampiran 17.

Rekomendasi

Profilaksis kotrimoksazol direkomendasi pada ODHA (termasuk wanita hamil) dengan stadium WHO 3 atau 4 dan/atau jumlah CD4 ≤ 200 sel/ μ L (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Profilaksis kotrimoksazol direkomendasikan pada semua ODHA dengan TB berapapun jumlah CD4 (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).

2) Profilaksis kotrimoksazol pada anak terinfeksi HIV

Kotrimokzasol merupakan preparat kombinasi tetap dua obat yaitu trimethopim dan sulfametokzasol yang memiliki aktivitas antimikroba berspektrum luas terhadap bakteri, jamur, dan protozoa. Tujuan utama pemberian profilaksis kotrimoksazol pada anak terinfeksi HIV adalah untuk mencegah infeksi oportunistik yang disebabkan oleh *Pneumocystis jirovecii* dan *Toxoplasma gondii*.

Pemberian profilaksis kotrimoksazol pada anak dan dewasa terinfeksi HIV mulai direkomendasikan oleh WHO sejak tahun 2010 setelah dipublikasikannya dua penelitian efektivitas profilaksis kotrimoksazol pada ODHA di Afrika Barat. Penelitian observasional pada 112 bayi lahir dari ibu terinfeksi HIV di Amerika Serikat menyimpulkan profilaksis kotrimokzasol efektif menurunkan angka kejadian PCP dan angka mortalitas

[RR 2,57 (IK 95% 1,1-6,1)]. Telaah sistematis penggunaan profilaksis kotrimoksazol terhadap 541 anak terinfeksi HIV berusia 12 bulan–5 tahun mendapatkan angka mortalitas yang lebih rendah pada kelompok kotrimoksazol (28%) dibandingkan kelompok plasebo (42%) ($p < 0,001$).

Pemberian profilaksis kotrimoksazol dapat dipertimbangkan untuk dihentikan setelah tercapainya rekonstitusi imun setelah pemberian terapi ARV. Studi PACTG 1008 melakukan evaluasi pada 235 anak dan remaja terinfeksi HIV dalam terapi ARV yang mendapatkan profilaksis kotrimoksazol. Subjek tersebut diikuti selama >6 bulan. Profilaksis kotrimoksazol dihentikan setelah tercapai persentase CD4 $\geq 20\%$ untuk subjek berusia >6 tahun dan $\geq 25\%$ untuk subjek berusia 2-6 tahun. Kasus PCP pada anak tidak didapatkan setelah 2,5 tahun profilaksis kotrimoksazol dihentikan. Studi tersebut memberikan bukti yang serupa dengan studi pada ODHA dewasa bahwa risiko terjadinya PCP sangat kecil terjadi pada anak terinfeksi HIV yang sudah mengalami rekonstitusi imunitas. Dosis pemberian kotrimoksazol pada bayi dan anak terinfeksi HIV dapat dilihat pada lampiran 17.

Rekomendasi

Profilaksis kotrimoksazol direkomendasikan pada anak terinfeksi HIV berusia >5 tahun dengan jumlah CD4 < 200 sel/ μ L atau persentase CD4 $< 15\%$; anak berusia 1-5 tahun dengan jumlah CD4 < 500 sel/ μ L atau persentase CD4 $< 15\%$; serta bayi berusia < 12 bulan tanpa melihat jumlah maupun persentase CD4 (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).

Profilaksis kotrimoksazol dipertimbangkan untuk dihentikan setelah mendapat terapi ARV selama 6 bulan pada anak terinfeksi HIV berusia ≥ 5 tahun dengan jumlah CD4 ≥ 200 sel/ μ L atau persentase CD4 $\geq 15\%$ serta pada anak terinfeksi HIV berusia 1 sampai dengan < 5 tahun dengan persentase CD4 $\geq 15\%$ atau jumlah CD4 ≥ 500 sel/ μ L (*rekomendasi sedang, kualitas bukti sedang*).

b. Pengobatan pencegahan dengan INH (PP INH)

1) Pengobatan pencegahan INH pada dewasa

Tuberkulosis masih merupakan penyebab utama kematian dan kesakitan pada ODHA, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Risiko ODHA untuk mengalami infeksi TB jauh lebih tinggi daripada non-HIV, walaupun sudah dalam terapi ARV dan jumlah CD4 tinggi. Studi di Afrika Selatan menunjukkan insidens TB berkurang 12,4 kasus/100 ODHA per tahun (IK 95% 10,8-14,4) dengan pemberian ARV dalam 1 tahun pertama dan berkurang 4,92 kasus/100 ODHA antara tahun ke 5 dan ke 8. Bahkan pada ODHA dengan jumlah CD4 sudah mencapai lebih dari 700 sel/ μ L, insidens TB masih sebesar 2,7 per 100 ODHA per tahun, jauh lebih besar daripada pasien non-HIV (0,62/100 ODHA per tahun).

Pemberian pengobatan profilaksis anti-TB dengan berbagai paduan menurunkan insidens TB aktif pada ODHA (RR 0,68; IK 95% 0,54-0,85) pada meta-analisis yang dilakukan pada tahun 2010. Efek protektif ini lebih terlihat pada ODHA dengan tes tuberkulin positif (RR 0,38; IK 95% 0,25- 0,57). Monoterapi dengan INH lebih dipilih untuk profilaksis TB karena toksisitasnya rendah dan tingkat penyelesaian lebih tinggi.

Berbagai studi observasi selanjutnya menunjukkan efek pemberian profilaksis INH lebih baik jika diberikan bersama dengan pemberian ARV. Telaah sistematis dan meta-analisis selanjutnya yang memasukkan studi pada ODHA dalam terapi ARV menunjukkan pemberian INH menurunkan insidens TB aktif dengan efek serupa meta-analisis sebelumnya (RR 0,65; IK 95% 0,51-0,84) dan menurunkan risiko progresivitas AIDS (RR = 0,69; IK 95% 0,48-0,99). Pemberian profilaksis INH meningkatkan risiko efek samping obat walaupun tidak bermakna (RR = 1,20; IK 95% 1,20-1,71).

Semua pasien HIV yang setelah dievaluasi dengan seksama tidak menderita TB aktif dan pasien yang memiliki kontak erat dengan pasien TB harus diobati

sebagai infeksi TB laten dengan INH 300 mg/hari selama 6 bulan. Kesulitan umumnya terjadi saat diagnosis TB aktif pada kondisi imunodefisiensi berat, karena efek profilaksis bermakna jika ODHA memang tidak ada TB aktif. Isoniazid dosis 300 mg/hari diberikan setiap hari selama 6 bulan (total 180 dosis). Vitamin B6 diberikan untuk mengurangi neuropati perifer dengan dosis 25 mg per hari.

Pemberian INH untuk mencegah penyakit TB tidak tergantung dari jumlah CD4. Namun sebaiknya obat tidak diberikan dalam waktu yang sama. Jika pada skrining tidak didapatkan TB, maka dapat diberikan profilaksis kotrimoksazol (bila terdapat indikasi), kemudian dilanjutkan dengan memulai ARV kemudian pengobatan pencegahan INH.

Pemantauan PP INH ini dilakukan selama dan setelah pemberian PP INH dengan tujuan untuk memastikan kepatuhan pasien dan mengetahui efek samping secara dini. Pemantauan dilakukan setiap kunjungan selama 6 bulan pengobatan. Efek proteksi dari pemberian PP INH bertahan selama 3 sampai dengan dengan 5 tahun, sehingga pemberian PP INH ulang dapat dilakukan setelah 5 tahun. Pada daerah dengan prevalens TB yang sedang seperti di Brazil, efek proteksi INH selama 6 bulan tersebut dapat menurunkan risiko TB hingga tujuh tahun.

Hasil penilaian akhir PP INH adalah sebagai berikut:

- a) Pengobatan lengkap
- b) Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan pencegahan INH selama 6 bulan atau total 180 dosis
- c) *Lost-to-follow-up* (putus berobat)
- d) Putus obat adalah pasien yang tidak minum obat INH selama 1 bulan secara berturut turut atau lebih.
- e) Gagal selama pemberian PP INH
- f) pasien yang selama waktu pengobatan pencegahan INH menjadi sakit TB, dibuktikan dengan hasil pemeriksaan sputum BTA positif atau TCM positif atau foto toraks menunjukkan gambaran TB.

- g) Gagal setelah pemberian PP INH
- h) pasien yang setelah pemberian lengkap pengobatan pencegahan INH menjadi sakit TB, dibuktikan dengan hasil pemeriksaan sputum BTA positif atau TCM positif atau foto toraks menunjukkan gambaran TB dalam masa pemantauan 3 tahun.
- i) Pindah
- j) Pasien yang pindah dan melanjutkan pengobatan ke fasilitas pelayanan lain selama 6 bulan masa pengobatan pencegahan INH.
- k) Meninggal
- l) Pasien yang meninggal sebelum menyelesaikan paduan pengobatan pencegahan INH selama 6 bulan atau 180 dosis dengan sebab apapun.
- m) Efek samping berat
- n) Pasien yang tidak dapat melanjutkan pengobatan pencegahan INH karena mengalami efek samping berat.

Penentuan keputusan pemberian PP INH pada ODHA harus melalui alur penapisan berdasarkan ada tidaknya gejala dan tanda TB

Rekomendasi

Pasien HIV yang tidak terbukti TB aktif, harus diberikan profilaksis isoniazid selama 6 bulan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)

Terapi profilaksis isoniazid harus diberikan kepada ODHA tanpa tanda TB aktif tanpa melihat derajat immunosupresi, status pengobatan ARV, ataupun status kehamilan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)

2) Pengobatan profilaksis INH pada anak

Isoniazid (INH) merupakan regimen terpilih yang efektif untuk mencegah penyakit tuberkulosis pada individu yang belum pernah terinfeksi TB. Beberapa studi pada dewasa menyebutkan keuntungan pemberian INH pada ODHA baik yang belum mendapat terapi ARV maupun

yang sudah dalam terapi ARV. Isoniazid dapat mencegah progresivitas TB laten menjadi TB aktif.

Penggunaan INH sebagai pencegahan TB pada anak direkomendasikan oleh WHO untuk anak terinfeksi HIV dengan gejala sugestif TB (gagal tumbuh, demam atau batuk lama, riwayat kontak TB) yang setelah dilakukan evaluasi tidak didapatkan TB aktif. Pemberian tersebut diharapkan dapat mencegah progresivitas TB laten dan pada akhirnya menurunkan mortalitas dan morbiditas. Algoritme skrining TB dan pencegahan dengan isoniazid pada anak terinfeksi HIV.

Telaah sistematis terhadap 3 studi dengan 991 subjek anak terinfeksi HIV mendapatkan bahwa profilaksis INH memberikan manfaat pada anak yang belum mendapat terapi ARV. Profilaksis INH dapat menurunkan risiko progresivitas TB laten menjadi TB aktif dan menurunkan angka mortalitas, namun keuntungan tersebut tidak didapatkan pada anak yang sudah dalam terapi ARV.

Rekomendasi

Anak terinfeksi HIV yang memiliki gejala gagal tumbuh, demam atau batuk lama atau riwayat kontak TB, harus dilakukan evaluasi ke arah TB dan kemungkinan penyebab lainnya. Apabila evaluasi tersebut tidak sesuai dengan TB, profilaksis INH dapat diberikan tanpa melihat usia (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*).

Anak terinfeksi HIV yang memiliki riwayat kontak TB namun tidak sesuai dengan TB aktif setelah evaluasi, harus mendapatkan profilaksis INH selama 6 bulan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*).

2. Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit oportunistik yang sering dijumpai pada ODHA. Di samping itu, TB merupakan penyebab utama kematian pada ODHA (sekitar 40-50%). Kematian yang tinggi ini terutama pada TB paru BTA negatif dan TB ekstraparu yang kemungkinan besar disebabkan oleh keterlambatan diagnosis dan terapi TB.

Sebagian besar orang yang terinfeksi dengan kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*) tidak menjadi sakit TB karena mereka

memiliki sistem imunitas yang baik. Infeksi tanpa jadi sakit tersebut dikenal sebagai infeksi TB laten. Namun pada orang-orang dimana sistem imunitasnya menurun, misalnya pada ODHA, maka infeksi TB laten tersebut dengan mudah berkembang menjadi sakit TB Aktif. Hanya sekitar 10% orang yang tidak terinfeksi dengan HIV tetapi bila terinfeksi dengan kuman TB akan menjadi sakit TB sepanjang hidupnya; sedangkan pada ODHA, sekitar 60% dari mereka yang terinfeksi dengan kuman TB akan menjadi sakit TB aktif. Dengan demikian, mudah dapat dimengerti bahwa epidemi HIV tentunya akan menyulut peningkatan jumlah kasus TB dalam masyarakat.

Infeksi HIV meningkatkan kerentanan seseorang terhadap infeksi *M.tuberculosis*. HIV meningkatkan risiko terjadinya progresivitas infeksi *M.tuberculosis* menjadi TB aktif. Risiko ini meningkat sesuai dengan meningkatnya immunosupresi. HIV meningkatkan bukan hanya risiko tetapi juga progresivitas dari infeksi baru maupun infeksi laten TB menjadi penyakit TB.

Infeksi HIV berpengaruh terhadap risiko berkembangnya penyakit TB pada seseorang yang terinfeksi kuman MTB. Pasien dengan status HIV negatif dan terinfeksi kuman TB memiliki risiko seumur hidup untuk berkembang menjadi penyakit TB sebesar 5-10%. Sementara pada pasien HIV positif, risikonya menjadi 50%.

Gambaran klinis TB pada pasien HIV tidak hanya berbeda dengan gambaran TB secara umum, namun juga dapat berbeda tergantung pada kekebalan tubuh pasien HIV. Pada tahap awal infeksi HIV, gambaran klinis sering menyerupai pasca-TB paru primer, dengan hasil pemeriksaan dahak yang seringkali positif, dan gambaran radiologis umumnya berupa kavitas. Pada tahap lanjut, gambaran klinis lebih sering menyerupai TB paru primer, dengan hasil pemeriksaan dahak yang lebih sering negatif, dan gambaran radiologis yang seringkali tanpa kavitas.

a. Diagnosis TB

Diagnosis TB pada ODHA berbeda dengan diagnosis TB umumnya. Gejala TB secara umum pada bukan ODHA adalah diduga TB apabila batuk 2 minggu atau lebih, sedangkan pada ODHA diduga TB apabila terdapat salah satu gejala berikut :

batuk saat ini walaupun kurang dari 2 minggu, berat badan turun secara drastis, demam atau keringat malam.

Deteksi dini HIV pada pasien TB harus dilaksanakan sedini mungkin sebagaimana terdapat dalam *international standards for tuberculosis care (ISTC)* yaitu tes dan konseling HIV harus direkomendasikan pada semua pasien yang menderita atau yang diduga menderita TB. Hal ini telah diperkuat dengan peraturan menteri kesehatan nomor 21 tahun 2013. Hal yang sama tercantum pada standar ISTC edisi ke 3. Apabila pasien tidak bersedia dilakukan uji HIV, maka pasien tersebut harus menandatangani surat penolakan uji HIV.

Baik deteksi dini TB pada pasien HIV maupun deteksi dini HIV pada pasien TB keduanya penting untuk meningkatkan penemuan dini ko-infeksi TB-HIV, sehingga dapat memulai pengobatan lebih cepat dan keberhasilan pengobatan akan lebih baik. Alur diagnosis TB pada ODHA perlu mengikuti alur pada lampiran 20.

1) Diagnosis TB paru

Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan pada alur diagnosis TB pada ODHA, antara lain:

a) Pemeriksaan bakteriologis

Diagnosis TB paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis (basil tahan asam), tes cepat molekular TB (TCM) dan biakan.

Pada ODHA sering memberikan hasil negatif pada pemeriksaan mikroskopis dahak, maka diperlukan penegakan diagnosis TB dengan menggunakan TCM yang dilakukan dalam waktu yang bersamaan (paralel) dengan pemeriksaan sediaan dahak. Sewaktu pertama di fasyankes yang mempunyai fasilitas TCM.

Pemeriksaan TCM dilakukan dengan pemeriksaan MTB/RIF menggunakan alat GenXpert®.

Pemeriksaan ini sangat membantu diagnosis TB (termasuk TB-MDR) secara cepat (1 jam 45 menit). Selain ditemukan adanya *Mycobacterium tuberculosis* juga menentukan apakah *M.tuberculosis* tersebut sensitif atau resisten terhadap rifampisin.

- b) Pemberian antibiotik sebagai alat bantu diagnosis pada ODHA tidak direkomendasikan lagi

Penggunaan antibiotik dengan maksud sebagai alat bantu diagnosis seperti alur diagnosis TB pada orang dewasa dapat menyebabkan diagnosis dan pengobatan TB terlambat sehingga dapat meningkatkan risiko kematian ODHA. Oleh karena itu, pemberian antibiotik sebagai alat bantu diagnosis tidak direkomendasikan lagi.

Namun antibiotik perlu diberikan pada ODHA dengan infeksi oportunistik (IO) yang mungkin disebabkan oleh infeksi bakteri lain bersama atau tanpa *M.tuberculosis*. Jadi, maksud pemberian antibiotik tersebut bukanlah sebagai alat bantu diagnosis TB tetapi sebagai pengobatan infeksi bakteri lain. Jangan menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon karena memberikan respons terhadap *M.tuberculosis* dan dapat memicu terjadinya resistensi terhadap obat tersebut.

- c) Pemeriksaan foto toraks

Pemeriksaan foto toraks memegang peranan penting dalam membantu diagnosis TB pada ODHA dengan BTA negatif. Namun perlu diperhatikan bahwa gambaran foto toraks pada ODHA umumnya tidak spesifik terutama pada stadium lanjut. Pada pemeriksaan foto toraks infiltrat umumnya terdapat di apeks, namun pada pasien TB-HIV infiltrat seringkali ditemukan di basal, terutama pada HIV stadium lanjut. Pada HIV stadium awal gambaran foto toraks dapat sama dengan gambaran foto toraks pada pasien TB umumnya. Pada pasien TB-HIV tidak jarang ditemukan gambaran TB milier.

- 2) Diagnosis TB ekstraparu
- a) Gejala dan keluhan tergantung pada organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (pleuritis), pembesaran kelenjar limfe superfisialis pada limfadenitis TB serta deformitas tulang belakang (*gibbus*) pada spondilitis TB, penurunan tajam penglihatan pada TB okuler, dan lain-lainnya.
 - b) Diagnosis pasti pada pasien TB ekstraparu ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis, dan atau histopatologi dari spesimen atau jaringan tubuh yang terkena.
 - c) Pemeriksaan mikroskopis dahak wajib dilakukan untuk memastikan kemungkinan TB paru
 - d) Pemeriksaan TCM pada beberapa kasus curiga TB ekstraparu dilakukan dengan contoh uji cairan serebrospinal (CSS) pada kecurigaan meningitis TB, contoh uji kelenjar getah bening (KGB) melalui pemeriksaan biopsi aspirasi Jarum Halus/BAJAH (*fine needle aspirate biopsy/FNAB*) pada pasien dengan kecurigaan TB kelenjar, dan contoh uji jaringan pada pasien dengan kecurigaan TB jaringan lainnya. Pada suatu penelitian di Afrika Selatan didapatkan sensitivitas keseluruhan TCM untuk pemeriksaan TB ekstraparu adalah sebesar 59% (IK 95% 53%-65%) dan spesifisitas 92% (IK 95%, 90%-94%).

Pemeriksaan PCR non-TCM dapat dilakukan untuk pemeriksaan spesimen lain seperti cairan intraokuler, sendi, asites, dan lain-lain.

Rekomendasi

Tes cepat molekular harus digunakan sebagai tes diagnostik awal pada pasien yang dicurigai dengan HIV ko-infeksi TB atau TB-MDR dibandingkan mikroskop konvensional, kultur, dan uji tuberkulin (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)

Tes cepat molekular harus digunakan sebagai tes diagnostik awal dari cairan serebrospinal pada pasien yang dicurigai dengan meningitis TB dibandingkan mikroskop konvensional, kultur, dan uji tuberkulin (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*)

Tes cepat molekular dapat dijadikan tes pengganti dari yang biasa digunakan (mikroskop konvensional, kultur, histopatologi) untuk spesimen non-respirasi (kelenjar getah bening, jaringan lain) pada pasien yang dicurigai dengan TB ekstraparu (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

b. Pengobatan

Berdasarkan ISTC prinsip tata laksana pengobatan TB pada ODHA sama seperti pasien TB umumnya. Obat TB pada ODHA sama efektifnya dengan pasien TB pada umumnya. Pasien TB-HIV mempunyai sistem imunitas yang rendah dan sering ditemukan adanya infeksi hepatitis kronis dan lainnya, sehingga sering timbul efek samping dan interaksi obat yang berakibat pada perburukan kondisi pasien. Pada keadaan tersebut sebagian obat harus dihentikan atau dikurangi dosisnya. Kondisi tersebut menyebabkan durasi pengobatan yang lebih panjang yang dapat berdampak pada kepatuhan pasien.

1) Paduan OAT pada pasien TB HIV

Semua pasien TB (termasuk yang terinfeksi HIV) yang belum pernah diobati harus diberi paduan OAT lini pertama yang disepakati secara internasional, hal ini sesuai ISTC (standar 8):

- a) Fase awal : 2 bulan isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (EMB), diberikan setiap hari.
- b) Fase lanjutan : 4 bulan INH dan RIF, diberikan setiap hari. Bila tidak memungkinkan karena tidak ada persediaan, maka dapat diberikan 3 kali dalam seminggu (obat program untuk fase lanjutan setiap hari masih dalam persiapan)

- c) Pemberian INH dan EMB selama 6 bulan untuk fase lanjutan tidak direkomendasi untuk pasien TB dengan HIV karena mudah terjadi kegagalan pengobatan atau kambuh.

Pada pasien TB-HIV yang pernah diobati dan dinyatakan gagal terapi atau putus obat, maka diberikan paduan OAT kategori 2 seperti yang diberikan pada pasien TB tanpa HIV, yaitu:

- a) Fase awal : 2 bulan streptomisin injeksi, INH, RIF, PZA, dan EMB, diberikan setiap hari, selanjutnya 1 bulan INH, RIF, PZA dan EMB diberikan setiap hari.
- b) Fase lanjutan : 5 bulan INH, RIF dan EMB, diberikan setiap hari.

Dosis OAT yang diberikan dianjurkan untuk mengikuti anjuran internasional dan sangat dianjurkan dalam kombinasi dosis tetap (KDT).

Pada ODHA dengan TB, pengobatan TB dimulai terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan pengobatan ARV sesegera mungkin dalam 8 minggu pertama pengobatan TB. Efavirenz mewakili golongan NNRTI yang baik digunakan untuk pemberian ARV pada pasien dalam terapi OAT. Efavirenz direkomendasikan karena mempunyai interaksi dengan rifampisin yang lebih ringan dibanding nevirapin.

Pada pasien dengan ko-infeksi TB-HIV dengan indikasi ARV lini 2 (berbasis LPV/r) dan OAT lini 1, maka pemberian OAT tetap dengan rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol pada fase awal (2 bulan pertama) dan rifampisin, isoniazid untuk fase lanjutan (4 bulan selanjutnya). Sehubungan rifampisin mengaktifkan enzim yang meningkatkan metabolisme *boost inhibitor* sehingga menurunkan kadar plasma lebih rendah dari *minimum inhibitory concentration* (MIC), maka dianjurkan meningkatkan dosis LPV/r menjadi 2 kali dari dosis normal. Namun karena keduanya bersifat hepatotoksik,

maka diperlukan pemantauan fungsi hati dengan lebih intensif. Apabila pasien memiliki kelainan hati kronis, maka pemberian kombinasi tersebut tidak direkomendasikan.

Pada pengobatan pasien dengan ko-infeksi TB-HIV perlu diperhatikan kemungkinan interaksi antar obat-obat yang digunakan, *overlap* efek samping obat, IRIS dan masalah kepatuhan pengobatan. Oleh karena itu pengobatan ARV harus diberikan oleh dokter yang telah dilatih khusus tata laksana HIV.

Rekomendasi

Rekomendasi untuk pengobatan TB HIV pada fase intensif dan lanjutan diberikan setiap hari, tidak direkomendasikan terapi intermiten (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*)

c. TB ekstraparu

TB ekstraparu lebih sering ditemukan pada pasien dengan HIV dibandingkan pasien tanpa HIV sehingga penemuan TB ekstraparu harus dipikirkan kemungkinan adanya HIV. TB ekstraparu sering ditemukan pada kelenjar getah bening leher atau aksila, abdomen, mediastinum, mata, susunan saraf pusat, tulang dan sendi, hepar, ginjal, alat reproduksi, urogenital, dan lain-lain, serta dapat menyebabkan timbulnya cairan pleura, perikardial, dan peritoneal.

1) Tata laksana TB ekstraparu

Pasien dengan TB ekstraparu, paduan OAT diberikan paling sedikit 9 bulan (2 bulan INH, RIF, PZA, dan EMB diikuti dengan 7 bulan INH dan RIF). Pada TB ekstraparu pada sistem saraf pusat (tuberkuloma atau meningitis) dan TB tulang/sendi, direkomendasikan paling sedikit selama 12 bulan. Terapi bedah dilakukan pada komplikasi lanjut seperti hidrosefalus, uropati obstruktif, perikarditis konstrikatif, dan keterlibatan neurologis akibat penyakit Pott (TB spinal). Apabila terdapat pembesaran kelenjar

getah bening yang cukup banyak maka drainase aspirasi maupun insisi dapat membantu.

Untuk pasien TB ekstraparu, pemantauan kondisi klinis merupakan cara menilai kemajuan hasil pengobatan dengan penilaian sesuai lokasi TB. Manajemen untuk meningitis TB akan dibicarakan lebih detail di bagian neuro-AIDS (3.5.3)

d. TB resisten obat

Tuberkulosis resisten obat (TB-RO) merupakan masalah kesehatan global. Tuberkulosis resisten obat ganda atau TB-MDR (*multi drug resistant tuberculosis*) adalah infeksi oleh *M. tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid (H) dan rifampisin (R) dengan atau tanpa resisten terhadap OAT lini pertama lainnya. Semua pasien ko-infeksi TB-HIV merupakan kelompok terduga pasien TB-MDR. *Extensively drug resistance* (TB-XDR) adalah TB-MDR yang disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin dan amikasin). Pre-XDR adalah TB-MDR ditambah resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon atau salah satu obat injeksi lini kedua. Tuberkulosis resisten rifampisin (TB-RR) ialah *M. tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin (monoresisten, poli-resisten, TB-MDR dan TB-XDR) yang terdeteksi menggunakan metode fenotip atau genotip dengan atau tanpa resisten OAT lainnya.

1) Diagnosis

Diagnosis TB-RO ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan *M. tuberculosis* menggunakan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode tes cepat molekular atau kultur resistensi dengan menggunakan media *Lowenstein Jensen* (LJ) dan MGIT.

2) Tata laksana TB-MDR pada HIV

Obat anti-tuberkulosis dikelompokkan menjadi dua yaitu OAT lini 1 dan lini 2. Obat anti-tuberkulosis lini 1 terdiri

dari rifampisin, isoniazid, pirazinamid (Z), etambutol (E) dan streptomisin (S). Berdasarkan pedoman TB-MDR WHO tahun 2016, OAT lini 2 dibagi atas empat golongan yaitu golongan fluorokuinolon (grup A), obat injeksi lini 2 (grup B), obat bakteriostatik lini 2 (grup C) dan golongan obat yang belum termasuk paduan standar TB-MDR (grup D1-3)

Fase pengobatan dibagi atas dua yaitu fase intensif dan fase lanjutan.

a) Paduan pengobatan standar

Fase intensif adalah fase pengobatan dengan menggunakan lima macam OAT yang efektif yaitu pirazinamid ditambah empat OAT lini 2 yang terdiri dari satu macam OAT grup A, satu macam OAT grup B dan minimal 2 macam OAT grup C. Jika jumlah minimal OAT efektif seperti paduan di atas tidak dapat digunakan, maka obat dari grup D2 atau D3 dapat ditambahkan sehingga jumlah OAT yang digunakan pada fase intensif menjadi lima macam obat. Pada pasien TB-MDR juga direkomendasikan penambahan isoniazid dosis tinggi atau etambutol untuk memperkuat paduan terapi. Fase lanjutan adalah fase pengobatan setelah selesai menggunakan obat injeksi. Obat yang dapat diberikan pada panduan standar adalah sebagai berikut:

kanamisin (Km) – etionamid (Eto) – levofloksasin (Lfx) – sikloserin (Cs) – Z – (E) / Eto – Lfx – Cs – Z – (E)
--

Durasi terapi TB-MDR yang diberikan pada fase intensif adalah minimal selama 8 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan sputum. Berdasarkan penelitian meta-analisis didapatkan bahwa penggunaan obat injeksi lebih dari 8 bulan tidak menunjukkan manfaat yang berarti dan kriteria gagal pengobatan perlu dipertimbangkan pada pasien yang

tidak mengalami konversi setelah mendapat terapi fase intensif selama 8 bulan. Total durasi pengobatan TB-MDR yang direkomendasikan WHO adalah selama 20 bulan dan WHO tidak menentukan total durasi terapi berdasarkan waktu konversi biakan.

b) Paduan bedaquilin pada TB-MDR

Pada beberapa kondisi khusus seperti pasien dengan reaksi efek samping, intoleran, atau memiliki kontraindikasi penggunaan OAT TB-MDR dengan paduan standar serta tidak tersedianya OAT yang digunakan pada paduan standar, direkomendasikan penggunaan bedaquilin (Bdq) bersama dengan empat OAT lainnya. Bedaquilin juga dapat digunakan pada pasien TB-MDR dengan hasil biakan menunjukkan resistensi terhadap golongan fluorokuionolon dan/atau obat injeksi lini 2 (pre-XDR/XDR). Dosis yang digunakan adalah 400 mg setiap hari pada dua minggu pertama diikuti dengan 200 mg sebanyak tiga kali dalam seminggu pada 22 minggu berikutnya. Paduan pengobatan dengan Bdq adalah sebagai berikut:

- (1) Pasien TB-MDR yang alergi terhadap fluorokuinolon atau pasien TB pre-XDR yang resisten terhadap fluorokuinolon, maka paduan yang diberikan adalah kanamisin, etionamid, sikloserin, asam *p*-aminosalisilat (PAS), pirazinamid, etambutol dan bedaquilin pada fase intensif, dilanjutkan dengan etionamid, sikloserin, PAS, pirazinamid dan etambutol pada fase lanjutan. Paduan tersebut dituliskan sebagai berikut:

Km-Eto-Cs-PAS-Z-(E)-Bdq / Eto-Cs-PAS-Z-(E)
--

- (2) Pasien TB-MDR yang alergi terhadap obat injeksi lini 2 atau pasien TB pre-XDR yang resisten

Lfx-Eto-Cs-PAS-Z-(E)-Bdq / Lfx-Eto-Cs-PAS-Z-(E)

terhadap obat injeksi lini 2, maka paduan yang diberikan pada fase intensif terdiri dari levofloksasin, etionamid, sikloserin, PAS, pirazinamid, etambutol dan bedaquiline. Pada fase lanjutan diberikan levofloksasin, etionamid, sikloserin, PAS, pirazinamid dan etambutol. Penulisan paduan tersebut adalah sebagai berikut:

- (3) Pasien TB-MDR yang alergi atau dengan efek samping berat terhadap dua atau lebih OAT etionamid, sikloserin dan PAS, maka dapat diberikan kanamisin, levofloksasin, etionamid/sikloserin/PAS, pirazinamid, etambutol, bedaquilin dan linezolid (Lnx)/klofazimin (Cfz) pada fase intensif. Pada fase lanjutan diberikan levofloksasin, etionamid/sikloserin/PAS, pirazinamid, etambutol dan linezolid/klofazimin. Paduan tersebut dituliskan sebagai berikut:

Km-Lfx-(Eto/Cs/PAS)-Z-(E)-Bdq-(Lnx/Cfz) / Lfx- (Eto/Cs/PAS)-Z-(E)-(Lnx/Cfz)
--

Eto-Cs-PAS-Z-(E)-Bdq-Lnx-Cfz / Eto-Cs-PAS-Z-(E)- Lnx-Cfz

- (4) Paduan pada pasien TB XDR terdiri dari etionamid, sikloserin, PAS, pirazinamid, etambutol, bedaquiline, linezolid dan klofazimin pada fase intensif. Fase lanjutan diberikan etionamid, sikloserin, PAS, pirazinamid, etambutol, linezolid dan klofazimin. Penulisan paduan tersebut adalah sebagai berikut:

Durasi pengobatan TB-MDR dengan paduan bedaquilin adalah 20 bulan, dengan fase intensif selama 8 bulan, dan fase lanjutan selama 12

bulan. Bedaquilin diberikan pada enam bulan pertama pengobatan.

c) Paduan jangka pendek pada TB-MDR

Pada pasien yang terbukti tidak resisten terhadap OAT TB-MDR jangka pendek (kecuali resisten isoniazid) dan tidak terpajan dengan OAT lini 2 selama >1 bulan, direkomendasikan pemberian terapi TB-MDR jangka pendek selama 9-12 bulan. Durasi fase intensif adalah selama 4-6 bulan dan fase lanjutan selama lima bulan. Paduan terapi TB-MDR jangka pendek ini dapat diberikan pada pasien dewasa maupun anak-anak serta pasien dengan infeksi HIV.

Obat anti-tuberkulosis yang diberikan pada paduan terapi jangka pendek adalah kanamisin, moksifloksasin (Mfx), protionamid (Pto), klofazimin, pirazinamid, isoniazid dosis tinggi (H^h) dan etambutol pada fase intensif dan dilanjutkan dengan moksifloksasin, klofazimin, pirazinamid dan etambutol pada fase lanjutan. Paduan terapi jangka

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H ^h -E / 5 Mfx-Cfz-Z-E
--

pendek dapat dituliskan sebagai berikut:

Rekomendasi

Untuk TB-MDR lebih direkomendasikan paduan OAT jangka pendek (9-12 bulan) lebih direkomendasikan untuk TB-MDR dibandingkan jangka panjang (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

Pada pasien TB-MDR digunakan paduan dengan 5 obat yang masih efektif selama fase intensif, termasuk pirazinamid dan 4 obat anti-tuberkulosis lini kedua yang lain (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

e. Tuberkulosis pada anak terinfeksi HIV

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik tersering yang ditemukan pada anak terinfeksi HIV. Ko-infeksi tuberkulosis pada infeksi HIV meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas. Angka pasti ko-infeksi TB pada anak terinfeksi HIV di Indonesia tidak diketahui dengan pasti. *World Health Organization* memperkirakan sebesar 10-60% anak dengan TB di negara endemis TB memiliki ko-infeksi dengan infeksi HIV.

Tuberkulosis dan HIV memiliki manifestasi klinis yang saling menyerupai sehingga menyebabkan penegakan diagnosis yang terlambat atau bahkan salah. Beberapa aspek ko-infeksi TB-HIV pada anak yang perlu mendapatkan perhatian khusus adalah aspek diagnosis, tata laksana dan pemantauan terapi.

1) Diagnosis tuberkulosis pada anak terinfeksi HIV

Berbeda dengan tuberkulosis pada dewasa, TB pada anak memiliki gejala yang tidak spesifik. Hal tersebut disebabkan oleh jumlah kuman TB pada anak yang lebih sedikit (*pausibasiler*) dibandingkan dengan dewasa. Kesulitan diagnosis penyakit TB pada anak terinfeksi HIV antara lain disebabkan oleh manifestasi klinis TB dan infeksi HIV pada anak yang saling menyerupai, sementara tidak ada pemeriksaan penunjang yang dapat menegakkan diagnosis penyakit TB secara langsung.

Gejala klinis TB pada anak dapat berupa gejala sistemik atau sesuai organ terkait. Gejala klinis umum TB pada anak yang sering dijumpai adalah batuk persisten, berat badan turun atau gagal tumbuh, serta demam lama. Gejala klinis tersebut dapat menetap lebih dari 2 minggu walaupun sudah diberikan terapi adekuat. Tanda klinis yang khas pada penyakit TB adalah dijumpainya *gibbus*

terutama dengan awitan akut. Tanda klinis khas lainnya adalah pembesaran kelenjar getah bening leher yang disertai dengan fistula. Evaluasi pembuktian bakteriologis harus selalu diupayakan pada setiap anak yang memiliki manifestasi klinis TB atau dicurigai menderita penyakit TB.

Meta-analisis pemeriksaan TCM pada anak dengan TB paru yang dilakukan oleh Wang, dkk.²¹² mendapatkan sensitifitas yang cukup (65%; IK 95% 61-69%) dan spesifitas yang tinggi (99%; IK 95% 98-99%). Pemeriksaan TCM memiliki nilai performa diagnostik yang lebih baik dibandingkan dengan pulasan sputum BTA konvensional, namun masih lebih rendah dibandingkan dengan uji biakan. Hasil negatif pada pemeriksaan TCM tidak dapat menyingkirkan diagnosis TB secara mutlak.

Salah satu kendala pemeriksaan bakteriologis TB pada anak adalah sulitnya mendapatkan sampel yang representatif terutama pada bayi dan anak yang berusia lebih muda. Beberapa teknik pengambilan sampel sputum pada anak dapat dilakukan melalui berdahak, bilas lambung dan induksi sputum. Uji klinis yang membandingkan teknik pengambilan sampel melalui bilasan lambung dan induksi sputum mendapatkan kedua metode tersebut cukup efektif dan aman dilakukan pada bayi atau anak berusia muda.

Pemeriksaan penunjang lain yang sudah dikenal lebih dahulu untuk membantu penegakan diagnosis TB adalah uji tuberkulin. Uji tuberkulin dengan indurasi ≥ 5 mm pada anak terinfeksi HIV didefinisikan sebagai hasil positif. Hasil uji tuberkulin positif tidak serta merta menyatakan keadaan penyakit TB. Uji tuberkulin positif hanya menyatakan pasien mengalami infeksi TB.

Pendekatan diagnosis TB pada anak terinfeksi HIV sama dengan anak tanpa infeksi HIV (lampiran 21). Secara umum diagnosis TB pada anak dapat dipikirkan pada 4 keadaan yaitu (1) memiliki riwayat kontak TB; (2) terdapat manifestasi klinis khas TB; (3) adanya bukti infeksi TB,

dan (4) terdapat konfirmasi bukti bakteriologis TB. Mengingat gejala TB yang tidak khas, maka untuk membantu menegakkan diagnosis TB pada anak di Indonesia dibuatlah suatu sistem skoring berdasarkan manifestasi klinis (lampiran 22) dan pemeriksaan penunjang berupa foto toraks dan uji tuberkulin. Pada tempat yang memiliki keterbatasan pemeriksaan penunjang TCM, foto toraks dan uji tuberkulin, diagnosis TB pada anak dapat ditegakkan tanpa menggunakan sistem skoring seperti pada alur diagnosis TB anak. Mengingat manifestasi klinis infeksi HIV dan penyakit TB dapat saling menyerupai maka penapisan TB harus dilakukan pada semua anak terinfeksi HIV sebelum memulai terapi dan diulang berkala apabila mengalami manifestasi klinis TB.

Rekomendasi

Prinsip pendekatan diagnosis TB pada anak terinfeksi HIV sama dengan anak tanpa infeksi HIV (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Tes cepat molekular lebih dipilih dibandingkan dengan pemeriksaan apusan basil tahan asam konvensional sebagai uji diagnostik awal pada anak terinfeksi HIV atau curiga TB resisten obat (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti lemah*).

Penapisan TB harus dilakukan pada semua anak terinfeksi HIV dan diulang sesuai dengan manifestasi klinis (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti kuat*).

- 2) Tata laksana tuberkulosis pada anak terinfeksi HIV
Tujuan pemberian OAT adalah mengobati pasien dengan efek samping minimal, mencegah transmisi kuman dan mencegah resistensi obat. Prinsip terapi TB pada anak terinfeksi HIV sama dengan anak yang tidak terinfeksi HIV.²¹⁰ Terapi TB pada anak terinfeksi HIV harus segera dimulai setelah diagnosis ditegakkan baik pada anak yang sudah dalam terapi ARV, maupun yang belum memulai terapi ARV.¹⁹⁸ Dibandingkan dengan anak tanpa infeksi

HIV, anak dengan infeksi HIV memiliki kecenderungan untuk relaps dan mengalami mortalitas yang lebih tinggi karena banyaknya ko-infeksi dengan patogen lain. Terapi ARV pada anak terinfeksi HIV yang belum memulai terapi dapat dipertimbangkan setelah 2-8 minggu OAT diberikan. Telaah sistematis pada pasien dewasa terinfeksi HIV dalam terapi TB menyimpulkan inisiasi terapi ARV dini (2-8 minggu) memiliki angka mortalitas yang lebih kecil dibandingkan dengan inisiasi terapi lambat.

World Health Organization merekomendasikan paduan terapi OAT pada anak terinfeksi HIV dengan TB adalah paduan isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol selama 2 bulan pertama fase intensif dilanjutkan dengan 4 bulan fase lanjutan dengan paduan isoniazid dan rifampisin (lampiran 24). Tuberkulosis paru maupun ekstraparu harus diterapi dengan paduan yang sama. Terapi OAT untuk meningitis TB dan tulang dan sendi diberikan selama 12 bulan mengingat tingginya risiko disabilitas, morbiditas dan mortalitas (lampiran 24). Terapi kortikosteroid ajuvan direkomendasikan untuk meningitis TB dan perikarditis, selama tidak ada kecurigaan resistensi OAT.

Beberapa revisi dilakukan oleh WHO pada Panduan TB tahun 2014 mengenai dosis paduan OAT anak. Perubahan tersebut didasari oleh studi farmakokinetik yang mendapatkan bahwa laju metabolisme OAT pada anak lebih cepat dibandingkan dewasa, terutama pada anak berusia <2 tahun. Dosis revisi tersebut aman diberikan pada pasien anak apapun status infeksi HIV-nya. Rekomendasi dosis masing-masing paduan terapi OAT disajikan dalam tabel dosis OAT pada bagian lampiran 23. Pemberian terapi isoniazid dapat menyebabkan defisiensi piridoksin yang bermanifestasi sebagai neuropati, terutama pada anak dengan gizi buruk dan anak terinfeksi HIV dalam terapi ARV. Dosis suplementasi

piridoksin yang direkomendasikan untuk anak terinfeksi HIV adalah 5-10 mg/hari.

Rekomendasi

Paduan terapi OAT fase intensif pada anak terinfeksi HIV terdiri dari 4 paduan yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol selama 2 bulan, diikuti dengan fase lanjutan terdiri dari 2 regimen yaitu isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat lemah*).

Paduan terapi OAT pada anak terinfeksi HIV dengan TB ekstra-paru, durasi terapi yang direkomendasikan adalah 12 bulan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat lemah*).

Suplementasi piridoksin pada anak terinfeksi HIV direkomendasikan pada anak yang mendapat regimen isoniazid (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

3. Neuro-AIDS

Infeksi oportunistik tersering SSP (sistem saraf pusat) pada pasien HIV di Indonesia adalah meningitis TB, ensefalitis toksoplasma dan meningitis kriptokokus. Perangkat minimal yang dibutuhkan untuk mendiagnosis infeksi SSP adalah, tes HIV, CT-scan dan MRI, dan analisis CSS.

a. Meningitis kriptokokus

Meningitis kriptokokus merupakan salah satu infeksi oportunistik tersering pada pasien imunokompromais dengan angka mortalitas yang sangat tinggi, meskipun dengan pemberian kombinasi antijamur. Ganiem, dkk. di Bandung menemukan prevalens meningitis kriptokokus sebesar 29,8% pada pasien HIV positif, dan 8,1% dari keseluruhan pasien dengan gejala meningitis subakut. Pada uji klinis di Vietnam, angka kematiannya mencapai 35,9%; sedangkan pada studi *cryptodex*, angka kematian 10 minggu pada subjek dari Indonesia mencapai 52,7%. Tata laksana segera berdasarkan diagnosis yang cepat dan tepat merupakan kunci dalam menghadapi infeksi fatal ini.

Munculnya gejala klinis pada meningitis kriptokokus bukan hanya disebabkan oleh proses inflamasi akibat

penetrasi *Cryptococcus neoformans* terhadap sawar darah-otak saja, namun juga akibat replikasi *C. neoformans* pada *vili arachnoidalis* yang menyebabkan gangguan reabsorpsi cairan serebrospinal (CSS). Hal inilah yang menyebabkan manifestasi klinis yang muncul pada meningitis kriptokokus didominasi oleh tanda dan gejala akibat peningkatan tekanan intrakranial (TIK).

1) Gejala dan tanda klinis

Gambaran klinis klasik yang ditemukan pada meningitis kriptokokus ialah gejala infeksi berupa demam dan adanya tanda peningkatan TIK akibat gangguan penyerapan CSS. Gejala peningkatan TIK terbanyak yang dikeluhkan adalah nyeri kepala (73-81%), diikuti oleh gangguan tajam penglihatan, diplopia, muntah proyektil, hingga penurunan kesadaran. Maka dari itu, diagnosis meningitis kriptokokus harus selalu dipertimbangkan pada setiap pasien imunokompromais terutama HIV dengan keluhan nyeri kepala. Tanda klinis yang dapat ditemukan antara lain meningismus, papiledema, paresis saraf kranial, ataupun kejang. Jika terjadi hidrosefalus sebagai komplikasi infeksi, maka dapat pula bermanifestasi sebagai gangguan kognitif atau gangguan gait.

2) Diagnosis

Diagnosis dan tata laksana dini dari meningitis kriptokokus merupakan kunci untuk menurunkan mortalitas dari meningitis kriptokokus. Tenaga kesehatan harus selalu mencurigai adanya meningitis kriptokokus pada pasien dengan HIV. Diagnosis konvensional meningitis kriptokokus dapat ditegakkan melalui beberapa metode, yaitu:

- a) Pemeriksaan mikroskopik langsung pada CSS untuk mendeteksi gambaran *C. neoformans* berupa jamur berkapsul dan bertunas dengan menggunakan tinta india.
- b) Deteksi antigen kriptokokus (*cryptococcal antigen/CrAg*) melalui teknik *lateral flow*

immunochromatographic assay (LFA) di CSS. LFA juga dapat digunakan sebagai skrining adanya kriptokokosis subklinis pada pasien.

- c) Pemeriksaan kultur jamur yang merupakan standar baku emas diagnosis meningitis kriptokokus dan umumnya membutuhkan waktu 3-8 hari untuk tumbuh. Selain di CSS, kultur juga dapat dilakukan di darah, sputum, dan bilasan bronkoalveolar.
- d) Pemeriksaan histopatologi.

Gambaran pencitraan yang dapat ditemukan pada pasien meningitis kriptokokus di antaranya adalah penyngatan pada meningen, massa padat/granuloma, atrofi, edema serebri, atau hidrosefalus. Bila dicurigai adanya gambaran massa atau kriptokokoma, maka diagnosis toksoplasmosis otak atau limfoma susunan saraf pusat (SSP) harus dipertimbangkan.

Rekomendasi

Pada keadaan dimana fasilitas pemeriksaan tersedia dan tidak terdapat kontraindikasi pungsi lumbal:

Jika akses terhadap pemeriksaan antigen kriptokokus dan hasil pemeriksaan dapat diperoleh <24 jam:

pungsi lumbal + pemeriksaan antigen kriptokokus (CrAg) merupakan pendekatan diagnosis yang direkomendasikan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang untuk dewasa dan remaja, kualitas bukti rendah untuk anak-anak*)

Pada keadaan pemeriksaan antigen kriptokokus tidak tersedia dan/atau hasil pemeriksaan cepat tidak tersedia:

pungsi lumbal + pemeriksaan CSS dengan tinta india merupakan pendekatan diagnosis yang direkomendasikan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang untuk dewasa dan remaja, kualitas bukti rendah untuk anak-anak*)

Pada keadaan tanpa akses terhadap pungsi lumbal atau jika terdapat kontraindikasi terhadap pungsi lumbal^a:

Jika akses terhadap pemeriksaan antigen kriptokokus dan hasil cepat (<24 jam) tersedia:

pemeriksaan antigen kriptokokus cepat dari serum, plasma, atau darah adalah pendekatan diagnosis yang direkomendasikan (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang untuk dewasa dan remaja; kualitas bukti rendah untuk anak-anak*)

Jika pemeriksaan antigen kriptokokus tidak tersedia dan/atau hasil cepat tidak memungkinkan:
rujuk segera untuk pemeriksaan lebih lanjut dan penatalaksanaan yang sesuai

Pemeriksaan kultur jamur merupakan standar baku emas diagnosis meningitis kriptokokus dan umumnya membutuhkan waktu 3-8 hari untuk tumbuh (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)

(a) Kontraindikasi termasuk koagulopati signifikan atau kecurigaan lesi desak ruang berdasarkan tanda neurologis fokal (kecuali *cranial nerve VI palsy*) atau kejang berulang, dan jika memungkinkan, dikonfirmasi dengan CT. Peningkatan tekanan intrakranial bukan merupakan kontraindikasi pungsi lumbal pada kecurigaan meningitis kriptokokus. Kontraindikasi lainnya berupa deformitas mayor tulang belakang dan pada keadaan dimana pasien menolak untuk dilakukan pungsi lumbal setelah dilakukan *informed consent* yang adekuat.

3) Penapisan dan pencegahan penyakit kriptokokus

Inisiasi terapi ARV tetap merupakan strategi pencegahan terpenting untuk menurunkan insidens dan mortalitas akibat penyakit kriptokokus. Namun, banyak ODHA yang baru terdiagnosis penyakit kriptokokus pada saat berada pada stadium lanjut. Maka dari itu, pendekatan alternatif untuk mencegah munculnya penyakit kriptokokus merupakan komponen penting dalam tata laksana HIV stadium lanjut.

Seluruh pasien dengan antigen kriptokokus positif pada penapisan direkomendasikan untuk diberikan terapi antijamur (flukonazol 800 mg/hari untuk dewasa, 12mg/kg/hari untuk remaja, selama 2 minggu), diikuti dengan terapi konsolidasi dan profilaksis sekunder sebagaimana terapi meningitis kriptokokus.

Sebuah uji acak terkendali di Tanzania dan Zambia merandomisasi 1999 ODHA yang belum pernah diberikan ARV dengan jumlah CD4 < 200 sel/ μ L untuk dilakukan penapisan antigen kriptokokus dan terapi antijamur pada pasien dengan antigen kriptokokus positif, dan pemberian ARV serta konseling kepatuhan pengobatan. Uji ini menunjukkan penurunan mortalitas sebesar 28% pada pasien yang mendapatkan intervensi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan terapi standar.

Telaah sistematis terkait manfaat dari pemberian flukonazol sebagai profilaksis primer kriptokokus tanpa memperhatikan status antigen kriptokokus menunjukkan tidak ada penurunan angka mortalitas, tetapi didapatkan penurunan angka mortalitas akibat penyakit kriptokokus sebesar 70% pada pasien dengan HIV dan jumlah CD4 yang rendah (IK 95% 12-89%). Studi ini juga menunjukkan penurunan angka kejadian penyakit kriptokokus (IK 95% 51-83%)

Rekomendasi

Penapisan^a antigen kriptokokus dan pemberian antijamur pada pasien dengan antigen kriptokokus positif direkomendasikan sebagai pencegahan terhadap penyakit kriptokokus sebelum memulai atau memulai kembali ARV untuk dewasa dan remaja dengan HIV dan jumlah CD4 < 100 sel/ μ L (*sangat direkomendasikan; kualitas bukti sedang*) dan dapat dipertimbangkan pada jumlah CD4 yang lebih tinggi dengan ambang < 200 sel/ μ L

Jika penapisan antigen tidak tersedia, flukonazol sebagai profilaksis primer harus diberikan kepada pasien HIV dewasa dan remaja dengan jumlah CD4 < 100 sel/ μ L (*sangat direkomendasikan; kualitas bukti sedang*) dan dapat dipertimbangkan pada jumlah CD4 yang lebih tinggi, dengan ambang < 200 sel/ μ L (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*)

Penapisan dan profilaksis primer tidak direkomendasikan untuk anak-anak, mengingat rendahnya insidens meningitis kriptokokus pada kelompok usia ini.

- (a) Semua pasien HIV dengan antigen kriptokokus positif pada penapisan harus dievaluasi secara cermat mengenai tanda dan gejala meningitis, dan jika memungkinkan menjalani pungsi lumbal, pemeriksaan CSS dan antigen kriptokokus (atau tinta india jika tidak tersedia) untuk mengeksklusi penyakit kriptokokus aktif.

4) Tata laksana medikamentosa

Suatu tinjauan sistematis terkini menyatakan skrining antigen kriptokokus dikombinasi tata laksana dini dengan flukonazol dapat mencegah meningitis kriptokokus dan menekan angka kematian pada pasien HIV secara bermakna. Saat ini tata laksana meningitis kriptokokus di Indonesia dimulai dengan terapi induksi amfoterisin B (1 mg/kg/hari) IV selama 2 minggu dikombinasikan dengan flukonazol 1200mg/hari per oral untuk dewasa, 12 mg/kg/hari untuk anak-anak dan remaja dengan dosis maksimal 800 mg/hari. Setelah 2 minggu, terapi dilanjutkan fase konsolidasi dengan flukonazol 800 mg/hari per oral untuk dewasa, 6-12 mg/kg/hari untuk anak-anak dan remaja dengan dosis maksimal 800 mg/hari, selama 8 minggu. Pemberian profilaksis sekunder dengan flukonazol 200 mg/hari untuk dewasa, 6 mg/kg/hari untuk anak-anak dan remaja, tetap dilanjutkan hingga CD4 >200 sel/ μ L.

Rekomendasi tersebut belum sejalan dengan pedoman WHO bahwa terapi induksi lini pertama untuk meningitis kriptokokus ialah amfoterisin B dikombinasi dengan flusitosin (5TC), namun hingga saat ini flusitosin belum tersedia di Indonesia.

Penggunaan steroid yang awalnya diduga dapat memperbaiki keluaran pasien meningitis kriptokokus, berdasarkan studi berskala besar di Afrika dan Asia Tenggara menunjukkan bahwa deksametason tidak berhasil menurunkan angka kematian. Studi ini bahkan dihentikan karena lebih banyak efek samping yang ditemukan pada kelompok deksametason dibandingkan

kelompok plasebo. Oleh karena itu disimpulkan bahwa deksametason tidak efektif dalam menurunkan mortalitas dan memperbaiki keluaran pasien HIV positif dengan meningitis kriptokokus.

Gangguan fungsi ginjal merupakan efek samping terbanyak yang dikaitkan dengan penggunaan amfoterisin B. Efek tersebut pada umumnya dapat diprediksi, namun dapat berkembang menjadi kondisi yang serius jika tidak dilakukan pemantauan ketat. Hal ini merupakan tantangan tersendiri bagi rumah sakit dengan keterbatasan jumlah tenaga kesehatan.

Hipokalemia juga seringkali menjadi efek samping amfoterisin B yang cukup sulit untuk dikoreksi. Hipokalemia berat bahkan seringkali ireversibel meskipun amfoterisin B tidak lagi diberikan. Oleh karena itu, pemantauan balans cairan dan elektrolit sangat penting baik sebelum ataupun saat pemberian terapi.

Pungsi lumbal dapat menjadi pilihan terapi pada peningkatan TIK dan dapat dikerjakan berulang jika peningkatan TIK masih berlangsung, sehingga dapat memperbaiki keluaran pasien. Direkomendasikan untuk mengeluarkan cairan serebrospinal sebanyak 20-30 mL pada pasien dengan tekanan pembukaan lebih dari 25 cmH₂O.

Rekomendasi

Tata laksana meningitis kriptokokus:

- Fase induksi: amfoterisin B (1mg/kg/hari) IV selama 2 minggu dikombinasikan dengan flukonazol 1200mg/hari per oral untuk dewasa, 12 mg/kg/hari untuk anak-anak dan remaja dengan dosis maksimal 800 mg/hari (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- Fase konsolidasi: flukonazol 800mg/hari per oral untuk dewasa, 6-12 mg/kg/hari untuk anak-anak dan remaja dengan dosis maksimal 800 mg/hari, selama 8 minggu setelah fase induksi (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*)

Profilaksis sekunder dengan flukonazol 200 mg/hari untuk dewasa, 6 mg/kg/hari untuk anak-anak dan remaja, tetap dilanjutkan hingga CD4 >200 sel/ μ L (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)
Terapi tambahan kortikosteroid pada fase induksi tidak direkomendasikan dalam tata laksana meningitis kriptokokus pada HIV positif, baik pada dewasa, remaja, dan anak-anak (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi untuk dewasa dan remaja, kualitas bukti sedang untuk anak-anak</i>)
<i>Opening pressure</i> harus secara rutin diukur saat melakukan pungsi lumbal (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>). Pungsi lumbal berulang atau <i>shunting</i> CSS direkomendasikan sebagai tata laksana peningkatan tekanan intrakranial (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah</i>)

b. Ensefalitis toksoplasma

Ensefalitis toksoplasma (ET) atau *toxoplasma encephalitis* (TE) merupakan etiologi infeksi intrakranial tersering yang muncul sebagai lesi desak ruang di otak pada pasien HIV. Seroprevalens toksoplasma di Indonesia sangat tinggi dan pernah dilaporkan sebesar 80% pada populasi orang Indonesia sehat. Pasien HIV yang seropositif terhadap infeksi toksoplasma memiliki peningkatan risiko reaktivasi infeksi dan dapat berkembang menjadi ET. Adanya defisit neurologis yang bersifat progresif pada pasien HIV positif dengan CD4 <100 sel/ μ L serta pencitraan yang sesuai dengan lesi fokal multipel di otak harus dicurigai ke arah infeksi toksoplasma. Ensefalitis toksoplasma sering kali menjadi pintu masuk diagnosis HIV, karena itu tes HIV direkomendasikan pada setiap pasien dengan klinis dan gambaran pencitraan otak yang mencurigakan infeksi toksoplasma di otak.

1) Gejala dan tanda klinis

Sebagian besar toksoplasmosis pada pasien HIV terjadi karena reaktivasi infeksi kronik dan bermanifestasi sebagai ET. Gejala klinis pada ET umumnya memiliki onset subakut dengan gejala dan tanda yang tersering dikeluhkan ialah nyeri kepala (85%), hemiparesis (48%), demam (47%), penurunan kesadaran (37%), dan kejang (37%).²³⁸ Namun pasien dapat pula hanya mengeluhkan nyeri kepala tidak spesifik ataupun

gejala psikiatri. Bila tidak segera ditata laksana, infeksi dapat berlanjut menjadi infeksi berat yang menimbulkan koma hingga kematian.

Pemeriksaan CT scan atau MRI dengan kontras sebaiknya dikerjakan bila menemui pasien dengan kecurigaan ET. Sebanyak 80% pasien akan menunjukkan adanya lesi multipel menyangat kontras dengan edema perifokal yang menimbulkan efek desak ruang di parenkim otak. Walaupun demikian lesi tunggal juga dapat terjadi pada ensefalitis toksoplasma. Gambaran khas pada toksoplasmosis otak ialah adanya *asymmetric target sign*, yaitu abses menyangat kontras berbentuk cincin yang dapat tervisualisasi pada CT scan atau MRI.

Pada CT scan non-kontras yang tampak hanyalah lesi hipodens atau edema yang dapat menyerupai lesi fokal otak lainnya. Pada MRI sekuens T1, dapat terlihat adanya lesi hipointens yang berubah menjadi hiperintens pada sekuens T2. MRI merupakan modalitas utama yang dapat mendiagnosis sekaligus mengevaluasi terapi TE karena dinilai lebih sensitif daripada CT scan untuk mendeteksi lesi multipel.

Rekomendasi

CT scan atau MRI dengan kontras sebaiknya dikerjakan bila menemui pasien dengan kecurigaan ensefalitis toksoplasma (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*).

2) Tata laksana

a) Pencegahan pajanan toksoplasma

Individu yang baru terdiagnosis HIV direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan IgG toksoplasma untuk mengetahui adanya infeksi laten terhadap *T. gondii*. Guna meminimalisasi terjadinya infeksi toksoplasma, perlu diberikan penjelasan untuk menghindari daging mentah atau setengah matang. Pasien harus mencuci tangan setelah berkontak dengan daging mentah atau tanah, serta selalu mencuci buah dan sayur sebelum dimakan. Kucing sebagai binatang peliharaan juga harus diberi

perhatian khusus supaya tidak menjadi hewan pejamu yang dapat menularkan toksoplasma.

b) Pemberian profilaksis primer

Pasien HIV dengan CD4 <100sel/ μ L dengan serologis toksoplasma yang positif perlu mendapatkan profilaksis primer, kotrimosazol 960mg satu kali hari, yang juga efektif sebagai profilaksis *pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP).

Pemberian profilaksis terhadap ET dapat dihentikan pada pasien dewasa yang telah menerima ARV dan CD4 >200sel/ μ L selama 3 bulan berturut-turut. Oleh karena pemberian profilaksis terus menerus hanya memiliki sedikit manfaat dalam mencegah toksoplasmosis, memiliki potensi terjadinya toksisitas dan interaksi obat, serta dapat menciptakan patogen resisten obat, selain juga pertimbangan biaya.

c) Tata laksana medikamentosa

Terapi fase akut adalah pirimetamin ditambah dengan sulfadiazin (Tabel 8). Asam folinat (leukovorin) diberikan untuk mengurangi toksisitas hematologi akibat pirimetamin. Terapi alternatif yang direkomendasikan pada pasien yang tidak dapat menerima sulfadiazin atau tidak berespons terhadap terapi lini pertama adalah kombinasi pirimetamin dengan klindamisin. Apabila pirimetamin tidak dapat diberikan, maka kotrimoksazol dapat menjadi alternatif.

Tabel 8. Rekomendasi tata laksana medikamentosa pada ensefalitis

Nama obat	Dosis awal	Dosis rumatan	Efek samping
sulfadiazin	1-2 gram/6 jam (sediaan tablet 500 mg)	1-2 gram/6 jam selama 6 minggu	gangguan fungsi hati, fungsi ginjal, gangguan hematologi
pirimetamin	200 mg, satu kali (sediaan tablet 25 mg)	BB ≤60 kg: 50 mg/hari; BB >60 kg: 75 mg/hari	ruam kulit, depresi sumsum tulang (neutropenia, trombositopenia)
asam folinat	10-20 mg/hari (sediaan tablet 5 dan 10 mg)	10-20 mg/hari	alergi
klindamisin	600mg/6 jam (sediaan tablet 300 mg)	600mg/6 jam	demam, ruam kulit, muntah, diare (kolitis pseudomembran)
trimetoprim-sulfametoksazol	960 mg/12 jam (sediaan tablet 480mg)	960 mg/12 jam	ruam kulit, demam, leukopenia, trombositopenia, gangguan fungsi hati

toksoplasma

Pasien umumnya memberikan respons klinis yang baik setelah 14 hari terapi fase akut. Pemberian terapi akut sebaiknya diteruskan selama minimal 3-6 minggu. Setelah menyelesaikan terapi akut, dilanjutkan dengan dosis rumatan kronik. Dosis rumatan kronik yang direkomendasikan adalah setengah dari dosis yang diberikan saat terapi fase akut. Terapi rumatan diberikan hingga CD4 >200sel/ μ L selama 6 bulan berturut-turut setelah pemberian ARV. Pada umumnya inisiasi ARV 2-3 minggu setelah diagnosis dan terapi ensefalitis toksoplasma.

Rekomendasi
Terapi fase akut untuk ensefalitis toksoplasma diberikan pada pasien HIV dengan CD4 < 200 sel/ μ L yang mengalami gejala dan tanda neurologi akibat lesi intrakranial dengan gambaran pencitraan lesi fokal tunggal atau multipel yang menimbulkan efek desak ruang. <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)</i>
Terapi fase akut adalah pirimetamin ditambah dengan sulfadiazin dan leukovorin <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)</i>
Terapi alternatif yang direkomendasikan pada pasien yang tidak dapat menerima sulfadiazin adalah pirimetamin, klindamisin, dan asam folinat <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)</i>
Pemberian terapi akut sebaiknya tidak dihentikan selama minimal 3-6 minggu <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang)</i>
Dosis rumatan kronik diberikan setelah menyelesaikan terapi akut (setengah dari dosis yang diberikan saat terapi fase akut) hingga CD4 >200sel/ μ L selama 6 bulan berturut-turut setelah pemberian ARV
Apabila pemberian pirimetamin harus ditunda, maka kotrimoksazol harus diberikan <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)</i>
Profilaksis primer: <ul style="list-style-type: none">• Kotrimosazol 960mg satu kali hari pada pasien HIV dengan hitung CD4 <100sel/μL dengan hasil serologis toksoplasma yang positif <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang)</i>• Pemberian profilaksis dapat dihentikan pada pasien dewasa yang telah menerima ARV dan CD4 >200 sel/μL selama 3 bulan berturut-turut <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)</i>
ARV dimulai pada 2-3 minggu setelah diagnosis <i>(sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah)</i>

c. Meningitis tuberkulosis

Meningitis TB merupakan manifestasi infeksi tuberkulosis yang paling berat dan menimbulkan kematian dan kecatatan pada 50% penderitanya. Angka kejadian meningitis sekitar 1% dari seluruh kasus TB. Jumlah kematian akibat TB di Indonesia diperkirakan berjumlah 61.000 per tahunnya. Meningitis TB sebagai bentuk terberat dari infeksi TB dapat merupakan penyebab yang penting dari kematian tersebut.

1) Gejala dan tanda klinis

Secara umum dapat dikatakan bahwa pada saat ini di Indonesia untuk setiap kasus yang menunjukkan gejala dan tanda klinis neurologi yang bersifat sub akut–kronik, yang persisten dan pada keadaan lanjut menjadi progresif, maka diferensial diagnosis infeksi TB pada sistem saraf pusat harus selalu dipikirkan. Pada setiap keadaan demam yang tidak diketahui penyebabnya, kemungkinan TB di sistem saraf pusat juga harus dipertimbangkan.

Tingkat keparahan meningitis TB yang diperkenalkan oleh *medical research council* (MRC) pada tahun 1948 masih sesuai hingga saat ini untuk menentukan prognosis. Klasifikasi meningitis TB MRC yang dimodifikasi adalah sebagai berikut:

- a) MRC derajat I : *Glasgow Coma Scale* (GCS) 15, tanpa defisit neurologis fokal,
- b) MRC derajat I : GCS 11-14, atau GCS 15 dengan defisit neurologis fokal
- c) MRC derajat III : $GCS \leq 10$, dengan atau tanpa defisit neurologis fokal

Secara berurutan, gambaran *scan* otak yang paling sering dijumpai pada meningitis TB adalah hidrosefalus, penyangatan meningen, penyangatan pada daerah basal, tuberkuloma dan infark. Sekitar 20-40% pasien meningitis memperlihatkan gambaran infark pada sken otak. MRI otak jauh lebih sensitif untuk melihat infark pada meningitis TB dibandingkan sken otak. Lokasi infark tersering adalah di ganglia basal.

2) Diagnosis dan diagnosis banding

Diagnosis definitif meningitis TB ditegakkan berdasarkan salah satu dari hal di bawah ini:

- a) Ditemukannya BTA pada CSS
- b) *M. tuberculosis* tumbuh pada kultur CSS
- c) Pemeriksaan asam nukleat *M.tuberculosis* (atau PCR) positif pada pasien dengan klinis meningitis TB

Analisis cairan otak pada kebanyakan kasus meningitis TB memperlihatkan pleositosis dengan predominan

limfosit, protein yang tinggi, dan kadar glukosa CSS yang rendah.

Pemeriksaan BTA di CSS dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen dapat dikerjakan dengan cepat, namun memiliki sensitivitas yang rendah (10-20%). Untuk pemeriksaan BTA disarankan menggunakan volume CSS > 6 mL dengan sentrifugasi dan pengamatan mikroskopis yang dikerjakan selama 20-30 menit.

Pemeriksaan kultur yang merupakan baku emas memiliki sensitivitas yang lebih baik (60-70%) namun membutuhkan waktu 2-8 minggu. Keputusan untuk memberikan terapi tidak harus menunggu hasil kultur bila kemungkinan meningitis TB tinggi.

Pada tahun 2014 WHO merekomendasikan pemeriksaan TCM sebagai alat diagnostik meningitis TB. Pemeriksaan ini mudah dikerjakan oleh tenaga laboratorium dan hasilnya cepat diperoleh, selain itu dapat diperoleh informasi tentang ada atau tidak ada resistensi terhadap rifampisin. Sebagai catatan hasil TCM yang negatif tidak menyingkirkan diagnosis meningitis TB.

Pada bulan Mei 2015 para peneliti TB yang berkumpul di Dalat, Vietnam merekomendasikan suatu algoritme pemeriksaan cairan yang cocok diterapkan untuk kasus meningitis dengan onset >5 hari dan pada populasi dengan endemisitas infeksi TB dan HIV sedang sampai tinggi (Lampiran 25).

Rekomendasi

Pemeriksaan kultur *M. tuberculosis* merupakan baku emas diagnosis meningitis TB (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)

Diagnosis dapat juga ditegakkan melalui pemeriksaan BTA dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen pada analisis CSS. Sedikitnya 6 mL CSS dibutuhkan eksklusif untuk pemeriksaan BTA. (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)

Pemeriksaan asam nukleat *M. tuberculosis* melalui pemeriksaan tes cepat molekular direkomendasikan sebagai tes diagnostik awal pada

dewasa dan anak terduga TB resisten obat atau TB dengan HIV. *(sangat direkomendasikan, dewasa: kualitas bukti tinggi; anak-anak: kualitas bukti sangat rendah)*

3) Tata laksana

Agar berhasil dalam fungsinya, obat anti-tuberkulosis (OAT) harus dapat menembus CSS dan mencapai fokus infeksi TB di parenkim dan selaput otak. Tata laksana OAT lini satu untuk meningitis TB diberikan selama 12 bulan yang dibagi menjadi 2 fase, yaitu pengobatan 2 bulan pertama dan pengobatan 10 bulan berikutnya. Untuk 2 bulan pertama digunakan kombinasi 4 obat yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol atau streptomisin dan untuk selanjutnya hanya 2 obat yaitu isoniazid dan rifampisin. Semua dosis OAT tersebut diberikan setiap hari. Rekomendasi dosis OAT lini pertama dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Rekomendasi OAT lini pertama pada pasien anak dan dewasa dengan meningitis tuberkulosis

Obat	Dosis harian (Dewasa)
isoniazid (INH)	5 mg/kg (kisaran 4-6 mg/kg)
rifampisin (RIF)	10 mg/kg (kisaran 8-12 mg/kg)
pirazinamin (PZA)	25 mg/kg (kisaran 20-30 mg/kg)
streptomisin (SM)	15 mg/kg (kisaran 12-18 mg/kg)
etambutol (EMB)	15 mg/kg (kisaran 15-20 mg/kg)

Penambahan deksametason pada pengobatan meningitis TB menurunkan mortalitas pada kelompok pasien HIV negatif. Untuk pasien HIV positif, manfaat deksametason belum diketahui dengan jelas manfaatnya.

Rekomendasi

Tata laksana OAT lini satu untuk meningitis TB diberikan selama 12 bulan terbagi menjadi 2 fase, yaitu pengobatan 2 bulan pertama dan pengobatan 10 bulan berikutnya *(sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang)*.

- 2 bulan pertama = isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol atau streptomisin
- 10 bulan berikutnya = isoniazid dan rifampisin

4. Infeksi menular seksual dan kanker serviks

Infeksi menular seksual dapat menjadi faktor risiko penularan HIV. Di lain pihak, infeksi HIV dapat memengaruhi perjalanan penyakit IMS sehingga terkadang membuat gejala klinis menjadi tidak khas. Berbagai jenis IMS dapat terjadi pada pasien HIV, tersering berupa sifilis dan kutil anogenital.

a. Sifilis

Tes serologis sifilis pada pasien HIV umumnya dapat diandalkan untuk menegakkan diagnosis sifilis dan mengevaluasi respons pengobatan. Pasien sifilis dengan ko-infeksi HIV akan mengalami penurunan titer *venereal disease research laboratory test/rapid plasma reagin* (VDRL/RPR) yang lebih lambat sesudah diobati, namun tidak dapat dianggap sebagai kegagalan terapi. Pasien sifilis dini dengan infeksi HIV tidak meningkatkan risiko keterlibatan neurologis dan mata ataupun kegagalan terapi benzatin penisilin-G (BPG). Meskipun belum ada data mengenai risiko neurosifilis pada pasien sifilis lanjut yang terinfeksi HIV, beberapa ahli menganjurkan pemeriksaan cairan CSS sebagai bagian dari penilaian pasien HIV dengan sifilis laten lanjut atau sifilis dengan waktu yang tidak diketahui.

1) Diagnosis sifilis

Tidak ada perbedaan tes serologi treponema dan non-treponema pada pasien HIV jika dibandingkan dengan pasien tanpa infeksi HIV. Respons serologi yang tidak lazim, misalnya negatif palsu atau seroreaktif lambat juga dapat ditemukan pada seorang tanpa infeksi HIV.

Pasien yang menunjukkan keluhan dan gejala neurologi (termasuk keterlibatan mata) harus diperiksa lebih lanjut untuk kemungkinan terjadi neurosifilis dengan pemeriksaan CSS. Pleositosis dan peningkatan kadar protein sering ditemukan pada pasien terinfeksi HIV meskipun tanpa sifilis dengan keterlibatan neurologi.

Pasien dengan infeksi HIV lanjut/imunosupresi (jumlah CD4 < 350 sel/ μ L) disertai titer VDRL/RPR (1:32) lebih mungkin untuk mengalami kondisi klinis dan CSS abnormal yang sesuai dengan neurosifilis.

2) Pengobatan sifilis

Tidak ada perbedaan pengobatan sifilis pada orang dewasa, remaja (10-19 tahun), termasuk ibu hamil, dengan atau tanpa infeksi HIV. Sebanyak 70% hingga 100% bayi terinfeksi sifilis dari ibu hamil dengan sifilis dini yang tidak diobati. Lebih dari sepertiga kasus bahkan terjadi lahir mati. Sebagian besar penularan kepada janin terjadi setelah 20 minggu, sehingga pengobatan sebelum periode tersebut biasanya dapat mencegah terjadinya infeksi kongenital.

Risiko penularan sifilis kepada janin dipengaruhi oleh sejumlah faktor, yaitu titer tes serologis non-treponema, waktu ibu mendapat obat, dan stadium infeksi ibu hamil. Untuk mencegah terjadinya sifilis kongenital, semua ibu hamil direkomendasikan untuk melakukan penapisan pada kunjungan kehamilan (trimester pertama). Pemeriksaan serologis dapat diulang jika ada kecurigaan risiko tinggi. Kemudian, semua bayi lahir dari ibu seropositif harus diobati dengan BPG dosis tunggal 50.000 unit/kg injeksi IM, tanpa memandang apakah ibu sudah pernah diobati selama hamil.

Pengobatan pada sifilis dini, yaitu pada stadium primer dan sekunder:

- a) Obat pilihan: benzil benzatin penisilin (BPG) G 2,4 juta unit injeksi IM, dosis tunggal.
- b) Obat alternatif: prokain penisilin G 1,2 juta unit, injeksi IM, sekali sehari selama 10-14 hari.
- c) Bila tidak dapat menggunakan BPG atau prokain penisilin G, misalnya pada keadaan alergi penisilin atau tidak tersedia penisilin, dapat digunakan:
 - (1) doksisisiklin 2x100 mg/hari per oral selama 14 hari (obat ini tidak dapat diberikan kepada perempuan hamil atau menyusui) atau

- (2) seftriakson 1gram injeksi IM 1 kali per hari selama 10-14 hari,
- (3) pada keadaan tertentu, dapat digunakan azitromisin 2 gram dosis tunggal per oral
- (4) pilihan lain pada perempuan hamil dapat diberikan eritromisin 4 X 500 mg/hari per oral selama 14 hari.

Pengobatan sifilis lanjut, yaitu stadium tersier, laten lanjut (didapat dalam waktu >1 tahun atau tidak diketahui):

- a) Obat pilihan: Injeksi BPG 2,4 juta unit, IM seminggu sekali selama 3 minggu (hari 1, 8, dan 15). Jarak antar injeksi BPG tidak boleh lebih dari 14 hari.
- b) Obat alternatif: prokain penisilin G 1,2 juta unit injeksi IM sekali sehari selama 20 hari.
- c) Bila tidak dapat menggunakan BPG atau prokain penisilin G, misalnya pada keadaan alergi penisilin atau tidak tersedia penisilin, dapat digunakan:
 - (1) doksisisiklin 2x100 mg per oral selama 30 hari (obat ini tidak dapat diberikan kepada perempuan hamil atau menyusui) atau
 - (2) pilihan lain pada perempuan hamil: eritromisin 4x500 mg/hari per oral selama 30 hari

Perlu diperhatikan bahwa azitromisin dan eritromisin dapat mengobati perempuan hamil, namun tidak dapat melewati sawar plasenta sehingga tidak dapat mengobati janin yang tertular dari ibunya.

Rekomendasi

Pengobatan pada sifilis dini, yaitu pada stadium primer dan sekunder:

- Obat pilihan: benzil benzatin penisilin (BPG) G 2,4 juta unit injeksi IM, dosis tunggal (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*).
- Obat alternatif: prokain penisilin G 1,2 juta unit, injeksi IM, sekali sehari selama 10-14 hari (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*).

Pengobatan sifilis lanjut, yaitu stadium tersier, laten lanjut (didapat dalam waktu >1 tahun atau tidak diketahui):

- Obat pilihan: Injeksi BPG 2,4 juta unit, IM seminggu sekali selama 3 minggu (hari 1, 8, dan 15). Jarak antar injeksi BPG tidak boleh lebih dari 14 hari (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*).
- Obat alternatif: prokain penisilin G 1,2 juta unit injeksi IM sekali sehari selama 20 hari (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*).

b. Kutil anogenital

Prosedur terapi sama dengan kutil anogenital tanpa infeksi HIV, yaitu dengan aplikasi podofilin 25%, asam trikloroasetat 80-90%, imikuimod 5% topikal, bedah beku, dan bedah eksisi. Kekambuhan sesudah terapi sering terjadi. Sebuah studi menunjukkan bahwa kekambuhan kutil anogenital dapat ditemukan sebesar 12,9% pada seorang dengan infeksi HIV dibandingkan dengan pasien tanpa infeksi HIV sebesar 9,3%, meskipun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

Pilihan terapi tergantung pada morfologi, jumlah dan distribusi kutil serta keinginan pasien. Pada semua jenis terapi terdapat angka kegagalan dan angka kekambuhan. Pasien imunokompromis termasuk dengan infeksi HIV dapat kurang responsif terhadap pengobatan dan sering mengalami kekambuhan, sehingga kadang-kadang perlu waktu pengobatan yang lebih panjang dan dipantau dengan cermat, meskipun tidak perlu mengubah cara pengobatan.

Pilihan terapi yang tersedia:

- 1) Asam trikloroasetat [*trichloroacetic acid* (TCA)] 80-90%, setiap minggu
- 2) Bedah eksisi
- 3) Bedah listrik
- 4) Krim 5-Fluorourasil 5%– tidak boleh digunakan pada ibu hamil

Prosedur terapi sama dengan kutil anogenital tanpa infeksi HIV, dengan pilihan sebagai berikut:

- Asam trikloroasetat [*trichloroacetic acid* (TCA)] 80-90%, setiap minggu (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)
- Bedah eksisi (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)
- Bedah listrik (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)
- Krim 5-Fluorourasil 5%, tidak boleh digunakan pada ibu hamil (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

c. Herpes genital

Terdapat sinergi epidemiologis antara *herpes simplex virus* (HSV) dengan infeksi HIV. Infeksi HSV akan mengaktifkan replikasi HIV dan mempermudah penularan HIV kepada pasangan seksual. Perjalanan penyakit herpes genital pada pasien HIV yang tidak diobati sangat berbeda dengan pasien tanpa infeksi HIV. Faktor risiko paling penting untuk terjadinya reaktivasi adalah derajat immunosupresi yang berkaitan dengan HIV. Obat antivirus sistemik yang baku untuk mengobati pasien herpes genital tanpa infeksi HIV, terbukti berhasil untuk mengobati herpes genital pada pasien dengan HIV. Resistensi terhadap obat anti herpes lebih sering ditemukan pada infeksi HIV dan dikaitkan dengan kegagalan terapi herpes genital. Lesi klinis dapat persisten dan progresif pada orang dengan infeksi HIV.

Adapun tata laksana herpes genital episode pertama pada pasien dewasa dan remaja dengan HIV, pasien immunokompromais, dan perempuan hamil, yaitu sebagai berikut:

- 1) Obat pilihan:
 - a) asiklovir 3x400 mg /hari, per oral, selama 10 hari, atau
 - b) asiklovir 5x200 mg/hari, per oral, selama 10 hari
- 2) Obat alternatif:
 - a) valasiklovir 2x500mg/hari, per oral, selama 10 hari
 - b) famsiklovir 3x250, per oral, selama 10 hari

Reaktivasi klinis dan subklinis lebih sering terjadi pada pasien dengan HIV dan dapat menyebabkan herpes genital

berulang (rekurens) dengan karakteristik lesi mukokutan anogenital persisten dan progresif, terutama pada pasien dengan jumlah CD4 <50 sel/ μ L. Gambaran klinis dapat tidak khas, dengan lesi lebih besar, lebih dalam, dan hipertropik. Pengendalian replikasi HIV dengan terapi antiretrovirus sangat penting dalam tata laksana herpes genital rekuren. Pemberian HAART (*highly active antiretroviral therapy*) akan mengurangi frekuensi kekambuhan klinis namun hanya sedikit efeknya terhasap pelepasan virus asimtomatik.

Tata laksana herpes genital rekurens (terapi episodik) untuk pasien HIV dan imunokompromais dianjurkan untuk dimulai dalam 24 jam setelah awitan gejala, atau dalam fase prodromal, dengan obat sebagai berikut:

- 1) Obat pilihan:
 - a) asiklovir 3x400mg/hari, per oral, selama 5 hari
- 2) Obat alternatif:
 - a) valasiklovir 2x500 mg/hari, per oral, selama 5 hari
 - b) famsiklovir 2x500 mg/hari, per oral, selama 5 hari

Tata laksana herpes genital yang sering rekurens (4-6 kali atau lebih dalam setahun), atau berat untuk pasien HIV, imunokompromais, dan perempuan hamil, dianjurkan untuk diobati secara supresif dan dinilai ulang dalam waktu 1 tahun.

- 1) Obat pilihan:
 - a) asiklovir 2x400mg/hari, per oral
- 2) Obat alternatif:
 - a) valasiklovir 2x500 mg/hari, per oral
 - b) famsiklovir 2x500 mg/hari, per oral

Rekomendasi

Pasien dewasa dan remaja dengan HIV, imunokompromais, dan perempuan hamil, dengan herpes genital episode pertama dianjurkan untuk diobati (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*), dengan obat sebagai berikut:

- Obat pilihan (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*):
 - asiklovir 3x400 mg /hari, per oral, selama 10 hari, atau

- asiklovir 5x200 mg/hari, per oral, selama 10 hari
- Obat alternatif:
 - valasiklovir 2x500mg/hari, per oral, selama 10 hari
 - famsiklovir 3x250, per oral, selama 10 hari

Tata laksana herpes genital rekurens (terapi episodik) untuk pasien HIV dan imunokompromais dianjurkan untuk dimulai dalam 24 jam setelah awitan gejala, atau dalam fase prodromal (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*), dengan obat sebagai berikut:

3) Obat pilihan (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*)

- asiklovir 3x400mg/hari, per oral, selama 5 hari

4) Obat alternatif:

- valasiklovir 2x500 mg/hari, per oral, selama 5 hari
- famsiklovir 2x500 mg/hari, per oral, selama 5 hari

Tata laksana herpes genital yang sering rekurens (4-6 kali atau lebih dalam setahun), atau berat untuk pasien HIV, imunokompromais, dan perempuan hamil, dianjurkan untuk diobati secara supresif dan dinilai ulang dalam waktu 1 tahun (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*)

5) Obat pilihan (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*)

- asiklovir 2x400mg/hari, per oral

6) Obat alternatif:

- valasiklovir 2x500 mg/hari, per oral
- famsiklovir 2x500 mg/hari, per oral

d. Kanker serviks

Kanker serviks adalah penyakit yang dapat dicegah dan dapat disembuhkan jika didiagnosis dan diobati dini. Wanita yang hidup dengan HIV memiliki risiko lesi prakanker dan kanker serviks invasif yang lebih tinggi. Risiko dan persistensi infeksi HPV meningkat seiring dengan penurunan jumlah CD4 dan tingginya *viral load* HIV. Wanita yang hidup dengan HIV harus diobservasi dengan seksama untuk melihat bukti adanya perubahan lesi prakanker di serviks, terlepas dari status pemakaian ARV atau jumlah CD4 ataupun *viral load*. Deteksi dini lesi prakanker dan kanker dari serviks melalui proses penapisan akan mencegah morbiditas dan mortalitas yang serius. Semua wanita dengan HIV harus dilakukan

penapisan untuk kanker serviks tanpa memandang usia. Pengelolaan segera untuk lesi prakanker dan kanker harus tersedia. Hingga saat ini, kekhawatiran tentang keamanan atau turunnya efektivitas pada wanita yang mungkin terinfeksi HIV hendaknya tidak menjadi alasan untuk menunda inisiasi imunisasi HPV berskala besar. Tes HIV seharusnya tidak menjadi prasyarat sebelum imunisasi HPV rutin.

5. Sitomegalovirus

Sitomegalovirus (cytomegalovirus/CMV) merupakan virus dari famili herpes virus. Infeksi CMV pada pasien HIV sebenarnya cukup sering terjadi, namun seringkali sulit terdiagnosis. Infeksi CMV dapat bersifat lokal (*end organ disease/EOD*) ataupun diseminata. Infeksi CMV bermanifestasi pada keadaan immunosupresi yang sangat berat, umumnya jika CD4 <50 sel/ μ L. Faktor risiko lain untuk terjadinya EOD CMV adalah riwayat IO sebelumnya, viremia CMV dalam jumlah tinggi, dan *viral load* HIV yang tinggi (>100.000 kopi/mL).

a. Manifestasi klinis

Infeksi CMV dapat terjadi pada berbagai organ di antaranya mata (uveitis posterior, retinitis), saluran cerna (kolitis dan esofagitis), otak (ensefalitis), paru (pneumonitis), hepatitis, pankreatitis, dan lain-lain. Manifestasi yang tersering adalah retinitis CMV.

Pada bayi dan anak dengan HIV, infeksi CMV dapat bermanifestasi sebagai CMV kongenital, infeksi peri- dan pasca-natal, dan infeksi pada immunokompromais dengan gejala seperti dalam tabel 10. Gejala klinis pada infeksi CMV kongenital umumnya lebih berat dibandingkan pada infeksi didapat.

Tabel 10. Manifestasi klinis infeksi CMV kongenital, peri dan post natal, imunokompromais

	CMV kongenital	Infeksi peri- dan pasca-natal	Pasien imuno-kompromais
Manifestasi klinis	Saat lahir, 90 % asimtomatik <ul style="list-style-type: none"> •petekiae •kuning saat lahir •hepatosplenomegali •ruam petekiae •kecil masa kehamilan •trombositopenia •mikrosefal •kalsifikasi intrakrania 1 •polimikrogr ia •ventrikulomegali •tuli sensorik •korioretinitis •kejang 	Bayi cukup bulan : <ul style="list-style-type: none"> kebanyakan asimtomatik •demam •hepatosplenomegali •pneumonitis ringan •jumlah leukosit abnormal •LFG abnormal Prematur atau BBLR: <ul style="list-style-type: none"> infeksi bisa berat dan mengancam nyawa : •sepsis like syndrome •hepatosplenomegali •pneumonitis •jumlah leukosit abnormal •LFG¹ yang abnormal 	Infeksi bisa berat dan mengancam nyawa : <ul style="list-style-type: none"> •demam •malaise •leukopenia •hepatitis •pneumonitis •kolitis •miokarditis •retinitis •ensefalitis atau ensefalopati

b. Diagnosis

Diagnosis pasti infeksi CMV ditegakkan berdasarkan PCR CMV yang positif dari organ yang terlibat atau temuan histopatologis dari biopsi organ dengan tampilan khas mata burung hantu (*owl's eye*). Hasil negatif pada pemeriksaan IgG

CMV dapat membantu menyingkirkan diagnosis CMV. Khusus pada retinitis CMV, diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan temuan yang khas pada funduskopi (nekrosis retina berkonfluens yang mengenai seluruh lapisan disertai perdarahan) oleh dokter spesialis mata. Pemeriksaan PCR CMV dari darah tidak direkomendasikan untuk mendiagnosis EOD CMV karena nilai prediktif yang rendah.²⁸⁹ Dianjurkan pemeriksaan PCR dari spesimen EOD CMV misalnya pada cairan bilik mata depan (*aqueous humor*) untuk uveitis CMV, CSS untuk ensefalitis CMV, dan jaringan hasil biopsi.

Pada anak harus dibedakan antara infeksi CMV dengan penyakit CMV. Infeksi CMV didefinisikan sebagai adanya bukti replikasi CMV tanpa adanya gejala dan tanda CMV, sedangkan penyakit CMV adalah adanya bukti infeksi CMV dengan disertai gejala CMV. Kultur atau PCR CMV dari sampel urin dan saliva dapat digunakan untuk mendiagnosis CMV kongenital pada usia <21 hari, sedangkan pada usia 21 hari – 1 tahun jika hasil positif, diagnosis kongenital atau didapat sangat didasarkan pada gejala klinis. Sampel dari saliva dapat terkontaminasi virus CMV dari ASI dan pengambilannya cukup sulit sehingga sampel urin lebih diutamakan untuk penegakan diagnosis. Sampel dari darah tidak direkomendasikan pada CMV kongenital karena infeksi kongenital jarang sekali mengalami viremia. Pengambilan sampel dari darah direkomendasikan pada pasien imunokompromais dengan infeksi CMV karena sampel dari urin dapat menjadi rancu dengan *shedding* yang umumnya terjadi tanpa gejala.

c. Pengobatan

Tabel 11. Rekomendasi tata laksana infeksi CMV pada dewasa berdasarkan keterlibatan organ

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Tata laksana
Retinitis - lesi yang mengancam penglihatan (dalam 1500 mikron dari fovea)	<p>Pilihan utama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gansiklovir intravitreal (2 mg/injeksi) 2 kali/minggu selama 2 minggu selanjutnya 1 kali/minggu hingga lesi tenang atau CD4 >100 sel/μL • valgansiklovir 900 mg per oral dua kali sehari selama 14-21 hari, kemudian 900 mg sekali sehari <p>Alternatif:</p> <p>Injeksi gansiklovir intravitreal dan satu terapi sistemik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gansiklovir 5 mg/kg IV setiap 12 jam selama 14-21 hari, kemudian 5 mg/kg iv setiap hari • gansiklovir 5 mg/kg IV setiap 12 jam selama 14-21 hari, kemudian valgansiklovir 900 mg per oral setiap hari • foskarnet 60 mg/kg IV setiap 8 jam atau 90 m/kg IV setiap 12 jam selama 14-21 hari, kemudian 90-120 mg/kg IV setiap 24 jam • sidofovir 5 mg/kg/minggu IV selama 2 minggu, kemudian 5 mg/kg selang seminggu, disertai hidrasi dengan salin sebelum dan sesudah terapi dan probenesid 2 g per oral 3 jam sebelum pemberian sidofovir diikuti 1 g per oral sesudahnya, dan 1 g per oral 8 jam sesudah pemberian sidofovir (total probenesid 4 g). <p>Penghentian terapi:</p> <p>Penghentian terapi pemeliharaan jika: Pengobatan CMV selama setidaknya 3-6 bulan dan lesi telah inaktif dan jumlah CD4 > 100 sel/μL selama 3-6 bulan setelah pemberian ARV.</p> <p>Setelah penghentian terapi, <i>follow up</i> pemeriksaan oftalmologi rutin (misalnya setiap 3 bulan) dianjurkan tetap dilakukan untuk deteksi dini relaps <i>immune recovery uveitis</i>, dan selanjutnya secara periodik setelah perbaikan imunitas menetap. Terapi pemeliharaan diberikan kembali jika jumlah CD4 <100 sel/μL.</p>

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Tata laksana
Retinitis – lesi perifer	Berikan satu terapi sistemik di atas selama 3-6 bulan pertama sampai terjadi perbaikan imunitas pasca-ARV.
<i>Immune recovery uveitis</i>	Obati semua lesi retinitis CMV sampai ada perbaikan imunitas agar meminimalkan ukuran lesi.
Infeksi CMV pada saluran cerna	<p>Pilihan utama: gansiklovir 5 mg/kg IV setiap 12 jam, dapat diganti ke valgansiklovir 900 mg per oral setiap 12 jam saat pasien sudah bisa absorpsi dan toleransi terapi oral.</p> <p>Alternatif:</p> <ul style="list-style-type: none"> • valgansiklovir oral dapat digunakan jika gejala tidak berat dan mengganggu absorpsi oral • foskarnet 60 mg/kg IV setiap 8 jam atau 90 mg/kg IV setiap 12 jam pada pasien yang mengalami toksisitas ataupun resistensi gansiklovir. <p>Terapi CMV diberikan selama 21-42 hari atau sampai tanda dan gejala menghilang. Tidak diperlukan terapi pemeliharaan.</p>
Pneumonitis CMV yang terkonfirmasi	gansiklovir IV dengan dosis 5 mg/kg IV setiap 12 jam Durasi optimal dan peran terapi pemeliharaan belum diketahui
Ensefalitis	<p>Pilihan utama: Terapi inisial: gansiklovir 5 mg/kg IV setiap 12 jam selama 14-21 hari Terapi pemeliharaan terpilih: valgansiklovir 900 mg per oral 2 kali/hari</p> <p>Alternatif:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gansiklovir 5 mg/kg/hari IV • foskarnet 90-120 mg/kg/hari IV

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Tata laksana
	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi valgansiklovir 900 mg per oral 2 kali/hari dan foskarnet 90 mg/kg/hari IV <p>Terapi pemeliharaan biasanya diberikan selama 3-6 minggu jika terjadi perbaikan imunitas. Penghentian terapi pemeliharaan jika jumlah CD4 > 100 sel/μL selama 3-6 bulan setelah pemberian ARV. Yang terpenting adalah optimalkan ARV untuk mencapai perbaikan imun dan supresi virus. Bila supresi imunitas berlangsung lama, dianjurkan memberi terapi pemeliharaan jangka panjang</p>

Tabel 12. Rekomendasi tata laksana infeksi CMV pada anak berdasarkan keterlibatan organ

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Pilihan utama	Alternatif	Keterangan
Infeksi CMV kongenital simtomatik dengan	gansiklovir 6 mg/kg/kali tiap 12 jam,		

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Pilihan utama	Alternatif	Keterangan
keterlibatan SSP	IV selama 6 minggu		
Infeksi sistemik dan retinitis	<p><u>Terapi induksi</u></p> <p>gansiklovir 5 mg/kg/kali tiap 12 jam, IV selama 14-21 hari</p> <p><u>Terapi supresi kronik</u></p> <p>dilanjutkan dengan dosis 5 mg/kg/kali tiap 24 jam, IV selama 5-7 hari/minggu</p>	<p>foskarnet 60 mg/kg/kali tiap jam, atau 90 mg/kg/kali tiap 12 jam IV, selama 14-21 hari</p> <p>dilanjutkan dengan 90-120 mg/kg/kali tiap 24 jam untuk supresi kronik</p> <p>Alternatif:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tablet valgansiklovir 900 mg per dosis tiap 12 jam, selama 14-21 hari • gansiklovir IV ditambah foskarnet IV dapat dipertimbangkan sebagai terapi induksi inisial pada pasien anak dengan 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat menjadi pertimbangan untuk transisi dari valgansiklovir IV • Injeksi gansiklovir atau foskarnet atau sidofovir masih jarang dilakukan pada pasien anak • Kombinasi gansiklovir dan foskarnet dilaporkan memiliki efek samping cukup sering • Terapi supresi kronik direkomendasikan sebagai terapi lanjutan pada dewasa dan anak-anak dengan penyakit sistemik, retinitis,

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Pilihan utama	Alternatif	Keterangan
		ancaman kebutaan • sidofovir juga digunakan untuk retinitis CMV pada dewasa yang intoleran dengan terapi lainnya. Dosis induksi pada dewasa ialah 5 mg/kg/kali tiap minggu selama 2 minggu, dilanjutkan terapi supresi kronik. Dosis pada anak belum tersedia	infeksi SSP, atau penyakit gastrointestinal
Penyakit CMV pada SSP	gansiklovir 5 mg/kg/kali tiap 12 jam, IV selama 21 hari Ditambah foskarnet 60 mg/kg/kali tiap 8 jam, IV,		+

Manifestasi klinis/ keterlibatan organ	Pilihan utama	Alternatif	Keterangan
	dilanjutkan hingga perbaikan klinis		

d. Pencegahan

Pencegahan EOD CMV terbaik adalah memberikan terapi ARV dengan tujuan mempertahankan jumlah CD4 >100 sel/ μ L. Studi oleh Wohl, dkk. menunjukkan bahwa pemberian valgansiklovir sebagai profilaksis primer pada ODHA dewasa tidak bermanfaat untuk mencegah terjadinya EOD CMV.

Rekomendasi
Pemeriksaan PCR CMV dari organ yang terlibat atau pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas diagnosis EOD CMV (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)
Retinitis CMV dapat didiagnosis berdasarkan temuan khas pada funduskopi oleh dokter spesialis mata berpengalaman (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah</i>)
Sitomegalovirus kongenital dapat didiagnosis pada anak berusia <21 hari dengan kultur atau PCR CMV dari sampel urin dan saliva (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)
Infeksi CMV pada anak imunokompromais dapat didiagnosis melalui PCR CMV darah (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)

6. Manifestasi kutan dan oral

a. Manifestasi kutan

1) Sarkoma kaposi

Berdasarkan tingkat keparahannya, sarkoma kaposi (SK) dapat diklasifikasikan menjadi SK ringan-sedang dan berat. Pada SK ringan-sedang, manifestasi kulit hanya terbatas pada kulit dan/atau kelenjar getah bening, tanpa adanya gejala viseral, oral (gangguan mengunyah atau menelan, penurunan fungsi akibat edema, kecacatan atau keadaan mengancam jiwa). Sementara jika terdapat

gangguan viseral (berupa gangguan paru atau saluran cerna), gangguan menelan atau mengunyah akibat lesi oral yang luas, edema fasial/genital/perifer yang nyeri dan mengganggu atau tumor ulseratif, kecacatan atau keadaan yang mengancam jiwa, dan SK progresif atau menetap walaupun sudah mendapatkan ARV, diklasifikasikan sebagai SK berat.

Rekomendasi

Pasien HIV dengan diagnosis sarkoma kaposi ringan-sedang pada anak-anak hingga dewasa, direkomendasikan untuk segera mendapatkan terapi ARV (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*)

Pasien HIV dengan simptomatik sarkoma kaposi berat pada anak-anak hingga dewasa, direkomendasikan segera mendapat ARV dengan kombinasi kemoterapi sistemik (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*)

Kemoterapi yang direkomendasikan pada anak-anak hingga dewasa termasuk vinkristin dengan bleomisin dan doksorubisin (ABV), bleomisin dengan vinkristin (BV), serta bila terdapat infrastruktur dan staf yang adekuat untuk pengawasan dan terapi suportif maka dapat digunakan antrasiklin liposomal (dokxorubisin atau daunorubisin), dan paklitaksel atau etoposide oral (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*)

2) Dermatitis seboroik

Pada dermatitis seboroik (DS) ringan, skuama dapat ditemukan di skalp/kulit kepala, disertai dengan eritema ringan hingga berbatas tegas pada alis, bulu mata, dan lipat nasolabial. Dermatitis seboroik berat mencakup beberapa daerah tubuh, termasuk wajah, dada, punggung, ketiak, dan selangkangan. Gambaran lesi berupa skuama berminyak yang luas disertai dengan eritema berbatas tegas yang dapat tersebar ke seluruh tubuh (eritroderma).

Rekomendasi

Pasien HIV anak-anak hingga dewasa dengan dermatitis seboroik ringan (termasuk skalp/kulit kepala) sebaiknya diterapi menggunakan ketokonazol topikal 2% 2-3x/minggu selama empat minggu dengan rumatan sekali seminggu bila diperlukan. *(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah)*

Pasien HIV anak-anak hingga dewasa dengan dermatitis seboroik berat atau ringan namun tidak responsif terhadap terapi lini pertama sebaiknya diterapi menggunakan kombinasi anti jamur topikal (ketokonazol 2%) dan kortikosteroid topikal. *(sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah)*

3) Erupsi papular pruritik

Pasien HIV anak-anak, remaja, ibu hamil, dan dewasa dengan erupsi papular pruritik (EPP) sebaiknya dipertimbangkan ARV sebagai terapi utama. Tambahan terapi simptomatik dengan antihistamin oral dan kortikosteroid topikal (kelas 3-6, misalnya betametason valerat) direkomendasikan pada gejala yang menetap.

Rekomendasi

Pasien HIV anak-anak, remaja, ibu hamil, dan dewasa dengan erupsi papular pruritik sebaiknya dipertimbangkan ARV sebagai terapi utama. *(sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah)*

Tambahan terapi simptomatik dengan antihistamin oral dan kortikosteroid topikal (kelas 3-6, misalnya betametason valerat) direkomendasikan pada gejala yang menetap. *(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah)*

4) Folikulitis eosinofilik

Pasien folikulitis eosinofilik (FE) dengan HIV sebaiknya mempertimbangkan ARV sebagai terapi utama. Pada ODHA dewasa (termasuk ibu hamil), remaja, dan anak-anak sudah mendapatkan ARV namun tetap menderita FE, sebaiknya tidak menghentikan pemberian ARV yang sudah didapatkan. Tambahan terapi simptomatik

direkomendasikan untuk gejala yang menetap dan disesuaikan dengan beratnya penyakit:

- a) antihistamin oral; bila tidak adekuat, tambahkan
- b) kortikosteroid topikal (kelas 3-6, misalnya betametason valerat); bila tidak adekuat, tambahkan
- c) itrakonazol oral; bila tidak adekuat, tambahkan
- d) krim permetrin 5%, dioles pinggang ke atas.

Rekomendasi

Pasien folikulitis eosinofilik dengan HIV sebaiknya mempertimbangkan ARV sebagai terapi utama. *(sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah)*

Semua pasien HIV berusia dewasa (termasuk ibu hamil), remaja, dan anak-anak yang sudah mendapatkan ARV namun tetap menderita folikulitis eosinofilik sebaiknya tidak menghentikan pemberian ARV yang sudah didapatkan *(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah)*

Tambahan terapi simptomatik (antihistamin oral/kortikosteroid topikal kelas 3-6, itrakonazol oral, krim permetrin 5%) pada folikulitis eosinofilik direkomendasikan untuk gejala yang menetap dan disesuaikan dengan beratnya penyakit *(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah)*

5) Dermatofitosis

Infeksi tinea adalah infeksi dermatofita pada jaringan berkeratin, contohnya kulit (tinea korporis, tinea kruris, tinea pedis, tinea manus, dan tinea fasialis), rambut (tinea kapitis), atau kuku (tinea unguium). Infeksi yang luas mencakup infeksi pada rambut atau kuku, atau melibatkan area tubuh yang luas.

Pasien HIV anak-anak hingga dewasa (termasuk ibu hamil) dengan infeksi tinea yang tidak luas, direkomendasikan pemberian krim/gel terbinafin 1% selama dua minggu atau krim mikonazol selama 3-4 minggu. Pada anak-anak hingga dewasa dengan gejala tinea yang luas atau keterlibatan rambut dan kuku, sebaiknya diberikan griseofulvin oral. Bila tidak ada

respons, dipertimbangkan pemberian terbinafin atau itrakonazol oral.

Rekomendasi

Pasien HIV anak-anak hingga dewasa (termasuk ibu hamil) dengan infeksi tinea yang tidak luas, direkomendasikan pemberian krim/gel terbinafin 1% selama dua minggu atau krim mikonazol selama 3-4 minggu (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*)

Pada anak-anak hingga dewasa dengan gejala tinea yang luas atau keterlibatan rambut dan kuku, sebaiknya diberikan griseofulvin oral (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*). Bila tidak ada respons, dipertimbangkan pemberian terbinafin atau itrakonazol oral (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

6) Herpes zoster

Herpes zoster (HZ) adalah infeksi virus varisela dengan gejala erupsi vesikel nyeri berkelompok di atas dasar eritematosa. Distribusi dapat mengenai satu dermatom (atau dua dermatom berdekatan atau tidak); biasanya unilateral dan tidak melewati garis tengah tubuh.

Lesi HZ, walaupun jarang, dapat menyebar dan mengenai tiga dermatom atau lebih dengan vesikel > 20 lesi di luar dermatom awal. Kondisi ini disebut dengan HZ diseminata dan sulit dibedakan dengan varisela. Umumnya terjadi pada pasien imunokompromais.

Rekomendasi

Pada pasien HIV anak-anak, dewasa (termasuk ibu hamil), dan remaja dengan herpes zoster, direkomendasikan pemberian asiklovir untuk mencegah diseminata dan mempercepat penyembuhan (dimulai kapanpun saat terdiagnosis herpes zoster) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*)

7) Skabies

Berdasarkan jumlah lesinya, skabies dapat diklasifikasikan menjadi skabies ringan, sedang, dan berat. Jumlah lesi kurang dari atau sama dengan 10 diklasifikasikan menjadi skabies ringan, sementara jumlah lesi 11 hingga 49 dikategorikan ke dalam skabies sedang,

dan jumlah lesi lebih dari 50 dengan bentuk *crusted* termasuk ke dalam skabies berat.

Crusted scabies atau skabies Norwegia adalah bentuk berat dari skabies karena tungau yang berkembang biak dengan cepat dan banyak pada pasien imunokompromais, usia lanjut, atau lumpuh. Jenis ini sangat menular, dengan gejala berupa bercak berskuama dan krusta yang luas. Kuku dapat menebal dan berubah warna. Keluhan gatal dapat tidak ditemukan pada pasien ini.

Rekomendasi

Skabies ringan-sedang:

- Pasien skabies anak-anak hingga dewasa (termasuk ibu hamil) dengan HIV direkomendasikan mendapat olesan permetrin 5% topikal (dua kali olesan). Bila tidak terdapat permetrin, maka diberikan benzil benzoat (dua kali olesan) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*)
- Bila respons pengobatan kurang baik, atau pengobatan permetrin tidak memungkinkan, maka diberikan ivermektin oral dengan dosis 200 µg/kg. (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*)

Skabies berat/*crusted scabies*:

Pasien anak-anak >14 kg dan dewasa:

- Dua dosis ivermektin oral dengan jarak 1-2 minggu
- Bila tidak terdapat ivermektin, dapat diberikan permetrin topikal (atau dapat dengan benzil benzoat) hingga sembuh secara klinis. Pemberian permetrin topikal dapat diulang berkali-kali hingga sembuh (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

Pasien anak-anak <15 kg:

- Permetrin topikal 5% (atau dapat dengan benzil benzoat) hingga klinis sembuh, dapat diulang berkali-kali (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)
- Sebagai tambahan, dapat diberikan keratolitik, misalnya asam salisilat 5% untuk mengangkat tumpukan skuama. (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

8) Moluskum kontagiosum

Berdasarkan distribusinya, moluskum kontagiosum terbagi menjadi dua, yaitu luas dan distribusi tidak biasa. Pada distribusi luas, jumlah lesi banyak (lebih dari 30) dan melibatkan lebih dari satu area tubuh (misalnya wajah dan dada, atau dada dan genitalia). Karakteristik lesi pada moluskum kontagiosum tipe distribusi tidak biasa berupa lesi ekstragenital pada dewasa dan keterlibatan genital pada anak-anak, dan juga keterlibatan tautan mukokutan.

Rekomendasi

Pasien HIV dengan moluskum kontagiosum luas atau distribusi tidak biasa dipertimbangkan ARV sebagai terapi utama, tidak diperlukan terapi tambahan spesifik (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

9) Sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik

Berdasarkan karakteristik lesi dan luas permukaan tubuh, sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

- a) SSJ: epidermolisis <10% *body surface area* (BSA) disertai makula atau lesi target atipikal datar yang luas.
- b) SSJ-NET: epidermolisis 10%-30% BSA disertai makula atau lesi target atipikal datar yang luas.
- c) NET dengan *spots* (dengan atau tanpa lepuh): epidermolisis >30% BSA disertai makula atau lesi target atipikal datar yang luas.
- d) NET tanpa *spots*: epidermolisis >30% BSA disertai lepuh yang luas dan tanpa makula atau lesi target.

Rekomendasi

Pasien HIV dengan SSJ atau NET sebaiknya dihentikan obat tersangka dan mendapat terapi suportif. (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah*)

Penggunaan kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan
(*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah*)

b. Manifestasi oral

1) Kandidiasis oral

Manifestasi oral HIV/AIDS sangat penting karena dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan menjadi penanda penting yang menunjukkan progres penyakit dan supresi imun. Kadar sel T CD4 <200 sel/ μ L dan *viral load* >10.000 kopi/mL berhubungan dengan munculnya manifestasi oral pada pasien HIV, terutama kandidiasis oral. Kandidiasis oral merupakan infeksi oportunistik yang paling sering ditemukan diantara pasien HIV/AIDS baik anak-anak maupun dewasa.²⁹⁸ Kandidiasis oral dapat menjadi penanda diagnostik dan prognostik yang penting untuk infeksi HIV dan keberhasilan terapi anti retroviral. Pasien terinfeksi HIV merupakan kelompok populasi yang sangat rentan terhadap kandidiasis oral. Kandidiasis oral jarang berkembang menjadi fungemia yang mengancam nyawa, akan tetapi memberikan rasa sakit atau gangguan yang sangat berarti bagi pasien melalui timbulnya disfagia, dehidrasi dan kemudian malnutrisi.

Diagnosis kandidiasis oral tipe pseudomembran atau eritematosa ditegakkan berdasarkan tampilan klinis berupa lapisan plak putih yang dapat diangkat dan meninggalkan area eritema/perdarahan pada tipe pseudomembran, atau area eritema atropik di mukosa rongga mulut pada tipe eritematosa.

Rekomendasi

Rekomendasi terapi kandidiasis rongga mulut pada dewasa:

- Untuk kasus ringan: nistatin suspensi (100.000 U/mL) 4 x 4–6 mL selama 7–14 hari (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).
- Untuk kasus sedang – berat: flukonazol oral, 100–200 mg sehari, selama 7–14 hari (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).
- Untuk kasus refrakter flukonazol

<ul style="list-style-type: none">○ vorikonazol 2 x 200 mg (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>), atau○ ekinocandin IV (caspofungin 70 mg <i>loading dose</i>, lalu 1 x 50 mg; micafungin 1 x 100 mg; atau anidulafungin 200-mg <i>loading dose</i>, lalu 1 x 100 mg) (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang</i>), atau○ amfoterisin-B deoksikolat IV, 0,3 mg/kg per hari (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang</i>).• Untuk infeksi rekurens: flukonazol 100 mg 3 kali seminggu (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).• Untuk kasus <i>denture stomatitis</i> (infeksi kandida terkait penggunaan gigi tiruan): disinfeksi gigi tiruan dan pemberian antijamur (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>).
Rekomendasi terapi kandidiasis rongga mulut pada anak: <ul style="list-style-type: none">• Untuk kasus ringan: nistatin suspensi (100.000 U/mL) 4 x 1-4 mL selama 7-14 hari (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah</i>)• Untuk kasus sedang-berat: flukonazol oral 3 mg/kg/hari selama 7-14 hari

2) *Oral hairy leukoplakia*

Oral hairy leukoplakia (OHL) merupakan kelainan oral yang berkaitan dengan virus Epstein-Barr dan infeksi HIV. Kelainan ini pada umumnya tidak bergejala dan tidak memerlukan terapi khusus. *Oral hairy leukoplakia* juga dapat membaik pada penggunaan ARV. Namun pada beberapa kasus, OHL memerlukan terapi berupa antiviral sistemik dan terapi topikal.

Tampilan klinis OHL berupa lesi putih tanpa gejala di lateral lidah, dapat unilateral maupun bilateral, dengan permukaan *corrugated/hairy*, tanpa peninggian dan tidak dapat hilang bila diseka. Pada beberapa pasien ditemukan gejala berupa rasa sakit ringan dan perubahan rasa.

Pasien HIV dengan OHL tanpa gejala dapat diberikan ARV sebagai terapi utama dan tidak diperlukan terapi tambahan spesifik. Pasien HIV dengan OHL dengan gejala yang mengganggu, diberikan ARV sebagai terapi

utama dan terapi topikal kombinasi podofilin 25% dan krim asiklovir 5% pada lesi sebanyak 1 kali per minggu.

3) Herpes intraoral dan labialis rekurens

Pada infeksi primer HSV-1 dapat ditemukan gejala prodromal seperti demam, *malaise* dan limfadenopati regional. Reaktivasi virus dapat disertai ataupun tanpa gejala. Reaktivasi simtomatik akan memberikan gambaran berupa lesi rekuren HSV (herpes intraoral dan labialis rekurens).

Baik pada RIH maupun RHL dapat ditemukan vesikel dan ulkus multipel, bulat, berkelompok dengan tepi eritema. Jika ulkus-ulkus tersebut menyatu (*coalescence*), dapat memberikan gambaran lesi tidak beraturan. Lesi RIH dapat melibatkan mukosa oral berkeratin dan tidak berkeratin, sementara pada RHL lesi melibatkan vermilion border dan kulit sekitar.

Pada keadaan simtomatik dapat diberikan analgetik/antipiretik, obat kumur antiseptik (klorheksidin glukonat 0,2%) atau obat kumur benzydamin/difenhidramin 4 x 5 mL. Dapat juga diberikan antivirus berupa asiklovir 200 mg tablet 5 kali sehari pada 3-5 hari pertama. Bila respons terapi buruk, dosis asiklovir dapat ditingkatkan menjadi 800 mg 5 kali sehari selama 5-7 hari, atau dapat diberikan famsiklovir 500 mg tablet 2 kali sehari, selama 7 hari. Bila tetap tidak ada respons, asiklovir dapat diberikan IV dengan dosis 30 mg/kg/hari.

Bila terjadi resistensi terhadap asiklovir, dapat diberikan foskarnet IV 40 mg/kg (3 kali sehari) atau 60 mg/kg (2 kali sehari) selama 10 hari. Apabila kemudian terjadi rekurensi, maka dapat diberikan terapi dengan asiklovir 800 mg tablet 5 kali sehari, atau foskarnet IV dengan dosis 40 mg/kg 3 kali sehari atau dengan dosis 60 mg/kg 2 kali sehari selama 10 hari. Dapat juga diberikan terapi profilaksis berupa famsiklovir 500 mg tablet 2 kali sehari atau valasiklovir 500-1000 mg tablet 2-3 kali sehari.

4) *Necrotizing ulcerative periodontitis dan stomatitis*

Necrotizing ulcerative periodontitis (NUP) dan *stomatitis (NUS)* merupakan infeksi bakteri yang menyebabkan terjadinya lesi ulkus nekrotik yang sangat sakit pada mukosa oral, bisa mengenai jaringan gingiva dan merusak jaringan periodontal pada NUP dan bisa mengenai seluruh area oral pada NUS, serta dapat menyebabkan terbukanya tulang. Bila tidak segera ditangani, dapat menimbulkan kematian pada 70-80% pasien.

Direkomendasikan terapi antibiotik (kombinasi amoksisilin 3 x 500 mg dengan metronidazol 3 x 500 mg atau klindamisin 3 x 300 mg), kumur buang kombinasi klorheksidin glukonat dan H₂O₂ 3%, serta debridemen jaringan nekrotik pada kunjungan setelah pemberian antibiotik, sebagai terapi dari NUS dan NUP. Khusus untuk NUP, diperlukan eliminasi kalkulus (*scaling*) dan *root planning* pada kunjungan setelah pemberian antibiotik.

7. Malaria

Infeksi malaria di wilayah Indonesia tersebar secara merata dari Sabang sampai Merauke, dengan *annual parasitic index (API)* nasional sebesar 0,85. Propinsi dengan API tertinggi adalah Papua, diikuti Papua Barat dan Nusa Tenggara Timur. Di wilayah tersebut, prevalens infeksi HIV juga termasuk yang tertinggi secara nasional.

Penegakan diagnosis malaria pada pasien dengan infeksi HIV tidak diperbolehkan melalui penilaian klinis saja, karena bersifat tidak sensitif. Pemeriksaan dengan *rapid diagnostic test (RDT)* dan/atau secara mikroskopis harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis karena merupakan baku emas. Keadaan imunosupresi akibat HIV membuat pasien lebih rentan untuk mengalami malaria berat.

Pilihan pengobatan untuk malaria yang direkomendasikan secara nasional adalah kombinasi terapi berbasis artemisinin. Adapun pilihan obat malaria yang tersedia adalah dihidroartemisinin-piperakuin kombinasi dengan primakuin untuk malaria tanpa komplikasi, dan artesunat IV yang dilanjutkan

dengan dihidroartemisinin-piperakuin kombinasi dengan primakuin untuk malaria dengan komplikasi.

Pengobatan ko-infeksi malaria dan HIV secara umum perlu memperhatikan adanya interaksi antara obat malaria dan HIV yaitu pada pemberian ACT berupa artesunat-amodiakuin dan evafirenz; ACT yang mengandung lumenfantrin dan *protease inhibitor*; ACT yang mengandung sulfadoksin-pirimetamin dan kotrimoksazol. Khusus di Indonesia, keadaan ini tidak menjadi masalah karena rekomendasi pengobatan malaria secara nasional tidak menggunakan obat dengan potensi interaksi tersebut.

Rekomendasi
Tidak ada perbedaan penegakan diagnosis malaria pada pasien dengan HIV atau tanpa HIV, harus dengan pemeriksaan RDT atau mikroskopis (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah</i>)
Pilihan obat malaria program tidak berinteraksi dengan obat ARV (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah</i>)
Pemberian obat malaria dilakukan segera setelah diagnosis ditegakkan tanpa mempertimbangkan infeksi HIV (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah</i>)
Tidak ada perbedaan dalam pemantauan respons pengobatan malaria yaitu dengan hitung parasit secara mikroskopis (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat rendah</i>)

8. Hepatitis

a. Ko-infeksi hepatitis B-HIV

Adanya ko-infeksi HIV dengan virus hepatitis B (VHB) secara bermakna dapat mempengaruhi perjalanan alamiah VHB. ODHA dengan infeksi VHB memiliki kemungkinan menjadi hepatitis B kronik lebih tinggi, replikasi VHB DNA yang lebih tinggi, kejadian hepatitis B tersamar (HBsAg negatif, VHB DNA positif) yang lebih tinggi, kejadian sirosis dan karsinoma hepatoseluler yang lebih tinggi, dan mortalitas yang lebih tinggi. Selain itu, dibandingkan dengan ODHA lain yang memulai terapi ARV, ODHA dengan ko-infeksi VHB menunjukkan peningkatan jumlah CD4 yang lebih rendah

dalam 3 tahun pertama terapi ARV. Semua ODHA dilakukan pemeriksaan HBsAg sebelum memulai terapi ARV.

Di antara berbagai obat antiviral VHB, TDF, 3TC dan FTC mempunyai aktivitas yang tinggi terhadap HIV, sehingga dapat digunakan secara bersamaan untuk mengobati HIV dan VHB. Interferon (IFN) mempunyai aktivitas sedang terhadap HIV, entecavir lemah, dan tidak ada efek terhadap HIV pada pemberian adefovir (ADV) dan telbivudin (LdT). Karena efek ETV lemah terhadap HIV namun dapat menyebabkan resistensi HIV, obat ini hanya dapat diberikan pada ODHA dengan supresi *viral load* HIV. Pemberian terapi 3TC atau FTC saja sebagai bagian dari terapi ARV pada ODHA dengan ko-infeksi VHB akan menyebabkan resistensi VHB dengan laju sekitar 20% per tahun. Karena itu, kombinasi TDF+3TC atau TDF+FTC merupakan pilihan utama kombinasi NRTI pada ODHA dengan ko-infeksi VHB, tanpa memandang kondisi imunologis, virologis, maupun histologis hati.

Pemberian terapi kombinasi pada ODHA dengan ko-infeksi VHB terkadang terjadi perburukan fungsi hati (*hepatic flare*) terkait sindrom pulih imun hepatitis B pada ODHA yang memulai terapi ARV pada imunodefisiensi berat. Sehubungan dengan sebagian besar kasus akan membaik dengan diteruskannya terapi, maka terapi ARV tidak perlu dihentikan. *Hepatic flare* merupakan peningkatan SGPT 5 kali batas atas nilai normal atau tiga kali lipat nilai awal secara tiba-tiba. Perlu juga dipikirkan penyebab lain pada kondisi seperti ini, misalnya *superimposed* virus hepatitis lain dan toksisitas obat. Penghentian terapi kombinasi ARV pada ODHA ko-infeksi VHB harus dihindari karena dapat menyebabkan *hepatic flare* hingga gagal hati akut. Pada kejadian efek samping obat, misalnya alergi EFV atau NVP, terapi TDF dan 3TC/FTC tetap dilanjutkan. Demikian juga ketika berganti paduan ARV ke lini kedua, terapi VHB tetap dilanjutkan.

Hingga saat ini kombinasi TDF dengan 3TC/FTC pada ODHA dengan ko-infeksi VHB jangka panjang dianggap masih efektif (lampiran 26). Telaah sistematis dan meta-analisis yang dilakukan Price, dkk. menunjukkan proporsi supresi VHB

pada berbagai penelitian sebesar 57,4%, 79% dan 85,6% pada akhir tahun pertama, kedua, dan ketiga setelah memulai terapi TDF kombinasi 3TC/FTC. Peningkatan kembali VHB DNA sangat jarang ditemukan.

Bila TDF tidak dapat diberikan karena terdapat kontraindikasi atau kegagalan terapi VHB, maka alternatif obat yang direkomendasikan adalah penambahan ETV pada paduan ARV yang efektif untuk menekan virus HIV. Pilihan lain adalah penambahan *pegylated interferon* (pPeg-IFN), namun data yang tersedia sangat terbatas dan hanya dapat digunakan pada ODHA dengan jumlah CD4 >200 sel/ μ L. Studi yang ada menunjukkan penambahan Peg-IFN pada ODHA dengan ko-infeksi VHB dengan HBeAg positif menunjukkan penurunan VHB DNA, namun tidak meningkatkan kemungkinan klirens HBeAg atau HBsAg.

Rekomendasi
Terapi awal dengan kombinasi anti-HIV dan anti-VHB harus dipertimbangkan sedini mungkin, terlepas dari kondisi imunologi, virologi, atau histologi (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)
Kombinasi tenofovir dan lamivudin ditambah dengan agen anti HIV lainnya sebaiknya digunakan pada ko-infeksi VHB-HIV ARV (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)
Lamivudin, entecavir, tenofovir memiliki aktivitas anti-HIV sehingga dikontraindikasikan sebagai terapi tunggal pada ko-infeksi VHB-HIV karena risiko resistensi (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>)

b. Ko-infeksi hepatitis C-HIV

Adanya ko-infeksi virus hepatitis C (VHC) pada pasien HIV perlu mendapat perhatian lebih. Infeksi HIV akan memengaruhi perjalanan alamiah virus hepatitis C yaitu replikasi VHC menjadi lebih tinggi, kemungkinan bersihan VHC (menjadi tak terdeteksi) lebih rendah, dan progresivitas penyakit hati lebih cepat. Akibatnya pasien ko-infeksi VHC-HIV akan mengalami morbiditas dan mortalitas terkait hati yang lebih besar dibandingkan pasien monoinfeksi VHC.

Virus hepatitis C memiliki 7 varian genotipe dengan 67 subtipe. Genotipe-genotipe tersebut memiliki persebaran

geografi yang berbeda-beda. VHC genotipe 1 adalah genotipe yang paling banyak ditemukan di Indonesia. Genotipe VHC yang sering ditemukan pada pasien dengan riwayat penasun dan ko-infeksi HIV adalah VHC genotipe 1 dan 3, sementara genotipe 4 juga dilaporkan semakin meningkat. Demikian juga data yang didapatkan pada penelitian ko-infeksi HIV dan VHC sebelumnya di Jakarta, genotipe 1 juga merupakan genotipe tersering (68,6%), diikuti genotipe 3 (21,9%), dan genotipe 4 (5,8%).

Tahapan diagnosis hepatitis C adalah sebagai berikut:

- 1) Skrining antibodi anti-VHC dilakukan pada semua pasien HIV. Anti-VHC memiliki masa jendela 2-12 minggu. Hasil yang positif menandakan adanya pajanan terhadap VHC dan tidak menandakan infeksi aktif.
- 2) Konfirmasi infeksi VHC aktif dengan PCR VHC RNA
- 3) Ultrasonografi (USG) abdomen sebagai pemeriksaan awal
- 4) Menilai derajat fibrosis, dengan salah satu pemeriksaan di bawah ini:
 - a) biopsi
 - b) fibroscan (*transient elastography*)
 - c) *aspartate aminotransferase-platelet ratio index* (APRI) dengan rumus:

$$APRI = \frac{\text{kadar AST}}{\text{batas atas nilai normal AST}} \times \frac{\text{hitung trombosit (10}^9\text{/L)}}{100}$$

Sebelum ditemukannya *direct-acting antiviral* (DAA), terapi VHC menggunakan interferon. Pada era interferon, terapi VHC tidak begitu menggembirakan karena efektivitasnya yang rendah, efek samping yang banyak, dan harga yang mahal. Bila dibandingkan dengan pasien monoinfeksi VHC, pasien ko-infeksi VHC-HIV yang diberikan terapi *pegylated* interferon (peg-IFN) dan ribavirin mengalami *sustained virological response* (SVR) yang lebih rendah (56,4% versus 27,3% pada genotipe 1), namun dengan toksisitas yang lebih tinggi. Dengan tersedianya DAA untuk VHC, pengobatan ko-infeksi VHC-HIV

menjadi lebih mudah dan memberikan angka SVR12 (VHC RNA tetap tidak terdeteksi pada 12 minggu setelah akhir terapi) yang baik (91% pada ko-infeksi dan 96% pada monoinfeksi) serta efek samping yang dapat ditoleransi.

Beberapa kombinasi DAA terbaru bersifat pan-genotipik, artinya dapat mengobati semua genotipe dengan keberhasilan yang sama. Genotipe 3 lebih sulit diobati jika pernah diobati sebelumnya atau sirosis. Kombinasi DAA pan-genotipik adalah sofosbuvir + daclatasvir dan sofosbuvir + velpatasvir. Tidak ada perbedaan persiapan dan durasi terapi DAA pada pasien monoinfeksi VHC dengan ko-infeksi VHC-HIV, yang membedakan durasi pengobatan menjadi 12 minggu atau 24 minggu hanyalah pasien tersebut sirosis atau tidak. Akan tetapi, pengobatan ko-infeksi VHC-HIV harus memperhatikan interaksi antara DAA dengan obat ARV ataupun dengan pengobatan infeksi oportunistik (lampiran 12). Tabel 13, tabel 14, dan lampiran 28 menunjukkan pilihan terapi VHC dan durasi terapi berdasarkan genotipe.

Tabel 13. Terapi ko-infeksi VHC-HIV tanpa sirosis

Genotipe	Peg-IFN, RBV	Peg-IFN, RBV, SOF	Peg-IFN, RBV, SIM	SOF, RBV	SOF/ LDV	SOF, DCV	SOF, SIM	ELB/ GRZ	SOF/ VEL
1	Durasi tergantung genotipe dan respons	12	Interaksi obat	-	12	12	Interaksi obat	Interaksi obat	Interaksi obat
2		12		12	12				
3		12		24	-	12			
4		12		-	12	12			
5		12		-	12	12			
6		12		-	12	12			

Singkatan: Peg-IFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir, SIM = simeprevir; LDV = ledipasvir, DCV = daclatasvir; ELB = Elbasvir; GRZ = grazoprevir; VEL = velpatasvir.
*Durasi pengobatan dalam minggu

Tabel 14. Terapi ko-infeksi VHC-HIV dengan sirosis

Genotipe	Peg-IFN, RBV	Peg-IFN, RBV, SOF	Peg-IFN, RBV, S IM	SOF, RBV	SOF/ LDV	SOF, DCV	SOF, SIM	ELB/ GRZ	SOF/ VEL
1	Durasi tergantung genotipe	12	Interaksi obat		12 (+RBV)	12 (+RBV)	Interaksi obat	Interaksi obat	Interaksi obat
				24 (-RBV)	24 (-RBV)				

2	dan respons	12		16-24	16-24	12-24			
3		12		24		24 (+/- RBV)			
4		12			12 (+RBV) 24 (- RBV)	12 (+RBV) 24 (- RBV)			
5		12			12 (+RBV) 24 (- RBV)	12 (+RBV) 24 (- RBV)			
6		12			12 (+RBV) 24 (- RBV)	12 (+RBV) 24 (- RBV)			

Singkatan: Peg-IFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir, SIM = simeprevir; LDV = ledipasvir, DCV = daclatasvir; ELB = elbasvir; GRZ = grazoprevir; VEL = velpatasvir.

*Durasi pengobatan dalam minggu

Pemberian daclatasvir (DCV) direkomendasikan untuk dinaikkan dosisnya dari 60 mg menjadi 90 mg pada pemberian ARV yang mengandung paduan EFV/NVP. Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pemberian DCV yang bersamaan dengan LPV/r atau DRV/r. Pada pasien yang mendapatkan ARV rilpivirin dapat diberikan DAA SIM atau VEL. Sementara itu, pada ODHA dengan ko-infeksi TB, pemberian rifampisin akan menurunkan kadar DCV, SOF, VEL, SIM, ELB, LDV, dan GRZ dalam darah. Sehingga, rifampisin dikontraindikasikan pada penggunaan bersama DAA.

Harus diingat bahwa sebelum memulai terapi VHC, penyakit HIV pasien harus stabil secara klinis dengan ARV. Laju kerusakan hati terjadi semakin cepat pada keadaan ko-infeksi VHC-HIV, terutama saat CD4 \leq 350 sel/ μ L sehingga ARV hendaknya segera diberikan bila terdapat ko-infeksi. Pada studi yang menggunakan peg-IFN dan ribavirin, pasien yang memiliki CD4 <200 sel/ μ L memberikan respons terapi yang kurang baik dengan toksisitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang memiliki CD4 >350 sel/ μ L, sedangkan terapi DAA dapat diberikan tanpa melihat jumlah CD4.

Rekomendasi
Pada ODHA dengan stadium HIV lanjut (CD4 <200 sel/ μ L), obati infeksi oportunistik dan mulai ARV terlebih dahulu (<i>rekomendasi kuat, kualitas bukti tinggi</i>). Terapi VHC dapat ditunda hingga keadaan stabil dalam terapi ARV (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah</i>)
Jika keadaan klinis ODHA baik dan CD4 >500 sel/ μ L pertimbangkan pemberian DAA terlebih dahulu agar risiko interaksi obat dapat dikurangi. Jika belum memulai ARV, cegah kemungkinan penularan HIV ke pasangan (<i>rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah</i>)

9. Imunisasi

a. Imunisasi pada pasien HIV dewasa

Pasien HIV memiliki respons kekebalan tubuh yang suboptimal terhadap vaksin. Bila vaksin diberikan pada pasien dengan CD4 rendah, respons vaksin yang didapat juga akan semakin rendah. Pasien dengan CD4 <200 sel/ μ L tidak boleh mendapatkan vaksin hidup yang dilemahkan (*live-attenuated*). Vaksin hidup baru aman diberikan bila CD4 sudah meningkat stabil di atas 200 sel/ μ L setelah pemberian ARV. Sebaliknya, vaksin mati (*inactivated*) dapat digunakan pada CD4 berapapun, namun bila diberikan saat CD4 rendah sebaiknya vaksinasi diulang saat CD4 meningkat di atas 200 sel/ μ L. Berikut adalah vaksin yang direkomendasikan pada pasien HIV dewasa.

Tabel 15. Imunisasi yang direkomendasikan pada HIV dewasa

Jumlah CD4	Vaksin kontraindikasi	Vaksin direkomendasikan	Vaksin diberikan atas indikasi	Vaksin dapat dipertimbangkan	Vaksin diberikan dengan kewaspadaan
≥ 200 sel/ μ L	OPV BCG LAIV tifoid Ty21a	MMR hepatitis B influenza inaktif pneumokok Td atau Tdap HPV	Hib hepatitis A meningokok IPV rabies tifoidVi	varisela \oster	<i>Yellow fever</i> jika CD4 200-499 sel/ μ L

<200 sel/ μ L	OPV	hepatitis B	Hib	-	-
	BCG	influenza	hepatitis A		
	LAIV	inaktif	meningokok		
	MMR ^a	pneumokok	IPV		
	tifoid Ty21a	Td atau Tdap	rabies		
	varisela	HPV	tifoid Vi		
	<i>Yellow fever</i>				
	zoster				

OPV = oral polio vaccine, BCG = bacillus calmette Guerin, LAIV = *live attenuated influenza vaccine*, MMR = *mumps, measles, rubella*, Hib = *Haemophilus influenzae type b*, IPV = *inactivated polio vaccine*, Td = Tetanus-difteri, Tdap = tetanus-difteri-aselular pertusis

^a Vaksin MMR diberikan pada HIV dengan CD4 stabil ≥ 200 sel/ μ L selama ≥ 6 bulan jika tidak ada bukti kekebalan terhadap campak

Rekomendasi pemberian vaksin pada pasien HIV dewasa dapat dilihat pada tabel 17.

Tabel 16. Jadwal vaksin pada pasien HIV dewasa

Vaksin	Indikasi	Pemberian Awal	Booster	CD4 (sel/ μ L)	Keterangan
hepatitis A	RS	2-3 dosis	5 tahun	berapapun	3 dosis jika CD4 <300 sel/ μ L. Direkomendasikan pada penyakit hati kronik, pengguna narkoba suntik, pria homoseksual, pelancong, dan hemofilia. Periksa IgG anti-HAV 1 bulan setelah dosis terakhir
hepatitis B	R	3-4 dosis	Revaksinasi 3 dosis jika anti-HBs <10	berapapun	periksa kadar anti-HBs 1 bulan setelah dosis terakhir
HPV	R	3 dosis	tidak ada	berapapun	bivalen untuk perempuan, quadrivalen atau nonavalen untuk perempuan dan lelaki
influenza inaktif	R	1 dosis	tiap tahun	berapapun	
japane ensephalitis	RS	3-4 dosis	3 tahun	berapapun	tidak ada data keamanan dan efektivitas
MMR	RS	1-2 dosis	tidak ada	>200	2 dosis jika IgG measles negatif
meningokok	RS	2 dosis	5 tahun	berapapun	0 dan ≥ 8 minggu
pneumokok	R	1 dosis	5 tahun kemudian dan saat	berapapun	berikan segera setelah terdiagnosis HIV

PPSV 23			usia ≥60 tahun (jarak minimal antardosis 5 tahun)		berikan setidaknya ≥8 minggu setelah PCV13
pneum okok PCV13	R	1 dosis	tidak ada		berikan setidaknya ≥1 tahun setelah PPSV23
rabies	RS	3 dosis	1 tahun pertama, 3-5 tahun berikutnya	berapapun	
tetanus- difteri (Td); tetanus- difteri- pertusi s (Tdap)	R	1-5 dosis	tiap 10 tahun	berapapun	Tdap diberikan bila belum pernah mendapat Tdap sebelumnya
tifoid	RS	1 dosis	2-3 tahun	berapapun	
varisela	RS/CS	2 dosis	tidak ada	>200	0 dan 3 bulan
zoster	CS	1 dosis	tidak ada	>200	dipertimbangkan bila sudah memiliki kekebalan terhadap varisela
Yellow fever	CS	1 dosis	100 tahun	>200	kontraindikasi jika usia >60 tahun

R = rekomendasi; RS = rekomendasi pada orang tertentu; CS = dipertimbangkan pada orang tertentu, HAV = hepatitis A virus; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PPSV = pneumococcal polysaccharide vaccine.

b. Imunisasi pada pasien HIV anak

Vaksinasi merupakan upaya pencegahan primer terhadap penyakit infeksi yang paling efektif dan efisien. Anak dengan infeksi HIV terutama dengan immunosupresi berat sangat berisiko tertular penyakit infeksi yang dapat dicegah oleh vaksinasi dengan komplikasi lebih berat. Sebaliknya, keadaan immunosupresi pada infeksi HIV menyebabkan kapasitas respons imunitas terhadap vaksin terganggu sehingga mengurangi keamanan dan efektivitas vaksinasi.

Aspek keamanan merupakan pertimbangan utama dalam memberikan vaksinasi pada anak terinfeksi HIV. Vaksin hidup seperti BCG, MMR, dan polio oral dilaporkan dapat

menyebabkan efek samping yang serius pada pasien terinfeksi HIV. Respons imunitas normal terhadap vaksinasi salah satunya adalah menginduksi pengaktifan dan proliferasi dari sel limfosit. Respons tersebut dapat memicu replikasi HIV dan menurunkan imunitas. Infeksi HIV juga memengaruhi efektivitas respons imun terhadap vaksinasi. Penurunan efektivitas vaksinasi pada individu terinfeksi HIV berkorelasi dengan derajat immunosupresi terutama bila jumlah CD4 kurang dari 200/ μ L. Rekomendasi CDC menyebutkan seluruh vaksinasi menggunakan vaksin mati (*inactivated*) dapat diberikan secara aman pada pasien terinfeksi HIV, sedangkan mereka yang dalam keadaan immunosupresi berat tidak boleh menerima vaksin hidup yang dilemahkan (*live-attenuated*).

Vaksinasi hepatitis B aman diberikan kepada bayi terinfeksi HIV, namun dengan efektivitas yang masih inkonsisten. Penelitian observasional pada 86 bayi terpajan dan bayi terinfeksi HIV yang mendapat 3 dosis vaksinasi hepatitis B, menemukan bahwa hanya 20% bayi terinfeksi HIV yang dapat membentuk antibodi dengan kadar protektif terhadap hepatitis B. Respons terhadap vaksinasi bergantung pada jumlah CD4, derajat manifestasi klinis, dan penggunaan terapi ARV. Immunogenisitas vaksin hepatitis B menurun terutama pada anak terinfeksi HIV dengan immunosupresi berat. Untuk mendapatkan respons titer antibodi yang protektif, tiga dosis vaksin hepatitis B sebaiknya diberikan sesuai jadwal imunisasi anak sehat selanjutnya dilakukan pemantauan titer antibodi bila memungkinkan.

Imunogenisitas vaksin DPT pada bayi atau anak terinfeksi HIV cukup adekuat meskipun respons titer antibodinya lebih rendah dibandingkan anak sehat. Respons imunitas terhadap vaksin tetanus toksoid dan difteri toksoid bergantung terhadap sel T (*T cell-dependent*), sehingga responsnya berkorelasi terhadap jumlah CD4. Vaksinasi DPT menggunakan komponen pertusis *whole cell* maupun aseluler aman diberikan kepada bayi atau anak terinfeksi HIV. Peningkatan jumlah virus HIV setelah vaksinasi dapat terjadi selama beberapa minggu, namun sifatnya hanya sementara.

Imunogenisitas vaksin Hib pada bayi atau anak terinfeksi HIV bervariasi. Sebagian besar penelitian melaporkan kadar titer antibodi pasca-vaksinasi Hib yang lebih rendah pada anak terinfeksi HIV dibandingkan dengan anak sehat. Kadar titer antibodi tersebut tidak banyak berkorelasi dengan stadium klinis maupun derajat immunosupresi. Rekomendasi CDC menyebutkan jadwal pemberian vaksin DPT dan Hib pada bayi atau anak terinfeksi HIV tidak berbeda dengan anak sehat.

Vaksin konjugat pneumokokus aman dan efektif diberikan pada anak terinfeksi HIV. Vaksin tersebut juga memiliki imunogenisitas yang lebih baik untuk anak terinfeksi HIV apabila dibandingkan dengan vaksin pneumokokus polisakarida. Keterbatasan pemberian vaksin konjugat pneumokokus pada anak terinfeksi HIV adalah antibodi yang dihasilkan memiliki aktivitas fungsional yang lebih rendah, waktu paruh yang lebih singkat, dan respons amnestik yang tumpul.

Vaksin hepatitis A memiliki imunogenisitas dan keamanan yang cukup baik saat diberikan pada anak terinfeksi HIV. Studi di Thailand mendapatkan hampir 100% anak terinfeksi HIV dengan persentase CD4 \geq 20-25% mengalami serokonversi setelah diberikan vaksinasi hepatitis A. Respons terhadap vaksinasi hepatitis A menurun 10-50 kali lipat pada anak besar dengan durasi infeksi HIV yang lebih lama. Pemberian vaksinasi hepatitis A dapat dipertimbangkan pada anak terinfeksi HIV sebelum mengalami immunosupresi berat agar dapat memberikan respons imunisasi yang adekuat.

Vaksinasi HPV kuadrivalen aman dan efektif diberikan pada anak terinfeksi HIV. Studi pada 120 anak terinfeksi HIV berusia 7-11 tahun dengan presentase CD4 $>$ 15% mendapatkan serokonversi pada 96% subjek yang mendapatkan vaksinasi HPV kuadrivalen. Pasien terinfeksi HIV direkomendasikan untuk mendapatkan vaksin HPV kuadrivalen dibandingkan dengan bivalen karena memiliki perlindungan terhadap kutil genital yang sering dijumpai pada pasien terinfeksi HIV.

Infeksi HIV meningkatkan risiko terjadinya sakit TB sebesar 20 kali dibandingkan dengan populasi sehat. Vaksin BCG memberikan efektivitas perlindungan yang cukup baik (80%) terhadap TB diseminata atau TB berat, namun tidak cukup efektif (0-80%) untuk mencegah TB paru. Penelitian yang melihat efektivitas vaksin BCG pada individu terinfeksi HIV sangat terbatas. Penelitian kasus kontrol retrospektif di Zambia menemukan vaksin BCG tidak memiliki efek protektif terhadap TB pada anak terinfeksi HIV [RO 1 (IK 95% 0,2-4,6)].

Aspek keamanan vaksin BCG pada anak terinfeksi HIV terkait dengan komplikasi dan sindrom rekonstitusi imun yang disebabkan oleh vaksin BCG. Penelitian terhadap 49 anak terinfeksi HIV di Afrika Selatan mengisolasi *Mycobacterium bovis* pada 5 anak dengan klinis BCG limfadenitis dan infeksi paru. Penelitian lain di sebuah rumah sakit tersier di Afrika Selatan menemukan 17 kasus penyakit BCG, dengan 8 di antaranya adalah BCG diseminata pada anak terinfeksi HIV antara tahun 2002-2005. Sindrom pulih imun yang disebabkan oleh vaksin BCG dilaporkan pada penelitian kohort di Thailand. Penelitian lain di Afrika Selatan menemukan sindrom rekonstitusi imun paling sering terjadi pasca-pemberian vaksin BCG (71%). Dua faktor risiko terjadinya sindrom rekonstitusi imun oleh BCG adalah tingginya jumlah virus dan rendahnya jumlah CD4 saat memulai terapi ARV.

World Health Organization secara khusus menyebutkan bahwa vaksin BCG tidak diberikan pada bayi atau anak terinfeksi HIV. Rekomendasi tersebut dapat diterapkan dengan mudah pada negara maju yang memiliki angka kejadian tuberkulosis yang rendah. Sedangkan pada negara berkembang dengan angka kejadian HIV dan tuberkulosis (TB) yang tinggi dan akses diagnosis serta perawatan HIV yang sulit untuk dijangkau, maka keadaan ini perlu mendapatkan pertimbangan khusus. Rekomendasi CDC sejalan dengan rekomendasi WHO yang melarang pemberian vaksin BCG pada individu terinfeksi HIV.

Vaksin polio tersedia dalam dua jenis vaksin yaitu vaksin oral (*live-attenuated*) dan vaksin injeksi (*inactivated*). Vaksin

polio inaktif memberikan respons antibodi yang cukup baik saat diberikan pada bayi atau anak terinfeksi HIV. Vaksin polio inaktif juga aman diberikan pada individu terinfeksi HIV. Penggunaan vaksin polio oral lebih banyak digunakan pada negara berkembang karena mudah untuk diberikan, ekonomis, serta memiliki keunggulan adanya imunitas sekretorik pada saluran cerna. Penelitian pada bayi terinfeksi HIV yang mendapat vaksin polio oral di Zimbabwe menunjukkan kadar titer antibodi yang rendah terhadap ketiga serotipe virus polio dibandingkan dengan bayi sehat. Pemberian vaksin polio oral pada bayi atau anak terinfeksi HIV terutama setelah dosis ketiga dilaporkan memiliki durasi *shedding* virus yang lebih lama dibandingkan dengan bayi atau anak sehat. Rekomendasi CDC tidak menganjurkan pemberian vaksin polio oral pada individu terinfeksi HIV, melainkan vaksinasi vaksin polio inaktif (injeksi) dengan jadwal dan dosis yang sama dengan anak sehat.

Infeksi campak pada individu terinfeksi HIV memiliki *case fatality rate* sebesar 40-70%. Telaah sistematis terhadap 39 penelitian yang dilakukan antara tahun 1987-2009 menunjukkan bahwa sebanyak 59% (IK 95% 46-71%) anak terinfeksi HIV memiliki antibodi protektif setelah mendapatkan vaksinasi campak pada usia 6 bulan. Kadar titer antibodi tersebut tidak berbeda dengan anak terinfeksi HIV yang divaksinasi campak pada usia 9 atau 12 bulan. Efek samping terhadap vaksinasi campak yang didapatkan pada telaah sistematis tersebut juga sangat rendah. Hanya terdapat 1% kematian dan 2% perawatan di rumah sakit yang ditemukan pada bayi atau anak terinfeksi HIV setelah mendapatkan vaksin campak. Jadwal pemberian vaksinasi campak pada bayi terpajan infeksi HIV namun tidak terinfeksi, sama dengan jadwal pemberian imunisasi campak pada anak sehat yaitu usia 9 bulan. Namun pada bayi yang sudah terinfeksi HIV, pemberian vaksinasi campak dapat diberikan mulai usia 6 bulan. Hal ini ditujukan untuk memberikan proteksi lebih awal pada bayi terinfeksi HIV agar mencegah morbiditas dan mortalitas terhadap campak.

Vaksinasi rotavirus monovalen aman dan efektif diberikan pada anak terinfeksi HIV. Studi pada 178 anak terinfeksi HIV dengan 13 di antaranya memiliki persentase CD4 <25% memberikan respons yang cukup baik. Data tentang keamanan dan efektifitas vaksin rotavirus pentavalen pada anak terinfeksi HIV masih terbatas, namun pada pasien dengan immunodefisiensi primer (*severe combined immunodeficiency*) pemberian vaksin rotavirus pentavalen dihubungkan dengan diare persisten berat.

Studi untuk mengetahui keamanan dan efektivitas vaksin varisela pada anak terinfeksi HIV dilakukan pada 60 anak terinfeksi HIV dengan imunosupresi ringan. Studi tersebut mendapatkan 79,4% subjek mengalami serokonversi. Data tersebut membuktikan bahwa vaksin varisela dapat diberikan pada anak terinfeksi HIV yang tidak dalam keadaan imunosupresi berat.

Sementara pada anak yang terpajan HIV (BIHA) namun belum terbukti HIV positif, jenis dan jadwal vaksinasi diberikan sesuai rekomendasi IDAI untuk anak sehat.

Rekomendasi

Vaksinasi dengan vaksin mati (*inactivated*) untuk anak terinfeksi HIV diberikan sesuai dengan jadwal imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) untuk anak sehat:

- hepatitis B (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- polio injeksi (*inactivated*) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- DPT (difteri, pertusis, tetanus) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- konjugat *H. influenzae* tipe b (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*)
- pneumokokus konjugat sebelum berusia 2 tahun (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- hepatitis A (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- HPV (*human papilloma virus*) (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sangat lemah*).

Vaksinasi BCG dan polio oral tidak direkomendasikan untuk diberikan pada anak terinfeksi HIV (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Vaksinasi dengan vaksin hidup yang dilemahkan (*live-attenuated*) berupa campak, MMR, rotavirus, dan varisela dapat diberikan untuk anak terinfeksi HIV yang tidak dalam keadaan immunosupresi berat sesuai dengan jadwal imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) untuk anak sehat (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

F. Pencegahan dan penanganan komorbiditas lain dan penatalaksanaan penyakit kronis

1. Pencegahan dan penapisan penyakit tidak menular

Bila dibandingkan dengan populasi umum, ODHA berisiko tinggi terkena berbagai penyakit kronis yang tidak menular, termasuk penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), penyakit ginjal, osteoporosis, dan kanker. Hubungan antara HIV dan penyakit tidak menular sangat dipengaruhi oleh peningkatan angka harapan hidup karena terapi ARV, gaya hidup, komplikasi jangka panjang terapi ARV dan penyakit lain yang berhubungan dengan penuaan. Infeksi HIV dan penyakit tidak menular memerlukan dukungan sistem kesehatan yang dapat memberikan perawatan akut maupun jangka panjang yang efektif serta memantau kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Perawatan HIV jangka panjang memberikan kesempatan untuk melakukan penilaian, pemantauan dan pengelolaan penyakit tidak menular, terutama melalui pelayanan kesehatan primer. Intervensi yang terintegrasi, seperti penilaian nutrisi, konseling dan dukungan diet, penghentian kebiasaan merokok, olahraga, pemantauan tekanan darah, serta manajemen dislipidemia sebagai bagian dari perawatan HIV dapat dilakukan untuk membantu mengurangi risiko penyakit tidak menular pada ODHA dan meningkatkan keberhasilan pengobatan HIV.

a. Pemeriksaan dan manajemen penyakit kardiovaskular

Beberapa studi menunjukkan bahwa ODHA memiliki peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan populasi yang tidak terinfeksi HIV pada rentang usia

yang sama, selanjutnya penyakit kardiovaskular akan meningkatkan risiko mortalitas. Studi kohort pada ODHA mendapatkan bahwa risiko infark miokard dan penyakit serebrovaskular meningkat hingga 40-70% dibandingkan dengan populasi yang tidak terinfeksi HIV. Peningkatan risiko ini juga terjadi baik pada pasien-pasien yang mendapatkan terapi ARV maupun pasien yang belum memulai terapi ARV. Hal yang serupa juga didapatkan pada anak-anak dan remaja yang terinfeksi HIV. Mekanisme yang mendasari hubungan antara HIV dan penyakit kardiovaskular bersifat multifaktorial, meliputi proses inflamasi kronis terkait HIV, imunodefisiensi serta faktor risiko penyakit kardiovaskular lain pada pasien-pasien dengan HIV.

Studi kohort pada ODHA mendapatkan hubungan antara terapi ARV dengan risiko penyakit kardiovaskular. Paparan beberapa jenis ARV seperti golongan PI, EFV, dan ABC dapat menyebabkan abnormalitas lipid sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dini. Asosiasi antara paduan NRTI dan risiko penyakit kardiovaskular masih menjadi subjek perdebatan. Paparan akut maupun kumulatif dari beberapa paduan NRTI seperti ABC dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, namun hal tersebut tidak konsisten ditemukan pada semua studi. Tanpa melihat paduan terapi ARV yang digunakan, manfaat yang didapatkan dari pemberian terapi ARV jauh lebih besar dibandingkan dengan tanpa terapi ARV. Beberapa studi mendapatkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada ODHA yang berhenti meminum ARV388 dan pada ODHA dengan viral load yang masih terdeteksi. Peningkatan risiko tersebut dihubungkan dengan peningkatan aktivasi imun dan inflamasi kronis yang secara abnormal tetap tinggi pada orang dengan HIV-AIDS bahkan setelah supresi virus tercapai. Kedua hal tersebut berhubungan dengan risiko terjadinya aterosklerosis. Meskipun begitu, secara keseluruhan manfaat terapi ARV terhadap morbiditas dan mortalitas terbukti lebih besar apabila dibandingkan dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada ODHA.

Penapisan penyakit kardiovaskular untuk ODHA mulai direkomendasikan sebagai pedoman di beberapa klinik HIV. Terdapat beberapa instrumen yang digunakan untuk memperkirakan probabilitas penyakit kardiovaskular pada ODHA. Penapisan rutin penyakit kardiovaskular pada ODHA dapat meningkatkan luaran kesehatan serta meningkatkan efisiensi biaya. Telaah sistematis menyimpulkan penggunaan instrumen tervalidasi untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular bermanfaat menurunkan angka kejadian dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular, terutama pada layanan yang melakukan intervensi setelahnya. Metode penapisan gangguan kardiovaskular yang digunakan pada populasi umum memiliki keterbatasan saat digunakan pada ODHA. Kelompok studi *data collection on adverse events of anti-HIV drugs* (DAD) mengeluarkan sebuah algoritme risiko penyakit kardiovaskular yang menggabungkan beberapa faktor spesifik HIV seperti jumlah CD4 dan penggunaan obat ARV. Algoritme tersebut memiliki akurasi yang lebih baik dalam memprediksi kejadian penyakit kardiovaskular pada ODHA. Studi ini masih memiliki berbagai keterbatasan di antaranya, populasi sampel yang terbatas pada sosioekonomi atas serta memiliki kerentanan genetik dan perilaku terkait penyakit kardiovaskular.

Hingga saat ini belum ada rekomendasi penapisan dan tata laksana penyakit kardiovaskular khusus untuk ODHA. Namun pada tahun 2010, WHO telah membuat pedoman intervensi penyakit tidak menular (*WHO package of essential NCD preventions/ PEN*) dan rekomendasi penapisan dan tata laksana penyakit tidak menular pada populasi umum. Pedoman WHO PEN menargetkan populasi berikut untuk penapisan risiko kardiovaskular: usia > 40 tahun, perokok, orang dengan hipertensi atau diabetes mellitus, lingkar pinggang >90 cm pada wanita dan >110cm pada pria serta riwayat keluarga dengan diabetes mellitus atau penyakit kardiovaskular dini. Pedoman WHO PEN memiliki beberapa keunggulan terutama apabila diterapkan di negara sumber daya terbatas. Pedoman tersebut mengintegrasikan penyakit

tidak menular lainnya, mudah diimplementasikan pada fasilitas kesehatan primer, dapat dikelola oleh tenaga kesehatan non-dokter serta dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko penyakit kardiovaskular tinggi.

Masih terdapat kesenjangan perawatan penyakit kardiovaskular pada ODHA dibandingkan dengan populasi umum. Terdapat dua studi yang melaporkan bahwa pemberian aspirin untuk pencegahan gangguan kardiovaskular lebih sedikit diberikan pada ODHA dibandingkan dengan populasi umum. Studi-studi lain menunjukkan bahwa ODHA yang mengalami infark miokard mendapatkan intervensi atau prosedur medis lebih minimal dibandingkan dengan orang tanpa HIV. Salah satu hambatan utama akses terhadap pencegahan dan perawatan penyakit kardiovaskular pada ODHA adalah kurangnya studi mengenai terapi penyakit kardiovaskular pada populasi ini. Sebagai contoh, studi prospektif penggunaan statin pada ODHA baru dilakukan pada sampel dengan jumlah kecil.

Berbagai studi lanjutan tentang penyakit kardiovaskular pada ODHA harus dilakukan. Beberapa hal yang perlu difokuskan dalam studi tersebut adalah: patofisiologi disfungsi kardiovaskular, pengaruh inisiasi dini terapi ARV terhadap disfungsi kardiovaskular, prediktor penyakit kardiovaskular serta efek terapi antihipertensi, aspirin dan statin pada ODHA dengan penyakit kardiovaskular. Studi lanjutan tersebut hendaknya dilakukan pada negara maju maupun negara dengan sumber daya terbatas.

Rekomendasi

Penilaian dan pengelolaan risiko kardiovaskular harus tersedia untuk semua ODHA sesuai dengan protokol standar yang direkomendasikan pada populasi umum^a (rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah).

^aProtokol WHO PEN menargetkan populasi berikut untuk penapisan risiko kardiovaskular: usia > 40 tahun, perokok, orang dengan hipertensi atau diabetes mellitus, lingkar pinggang >90 cm pada wanita dan >110cm pada

pria serta riwayat keluarga dengan diabetes mellitus atau penyakit kardiovaskular dini.

2. Infeksi HIV dan kesehatan mental

Terdapat beberapa masalah kesehatan mental yang mungkin dialami ODHA (lampiran 30). Gangguan jiwa dan infeksi HIV merupakan dua hal yang saling berkaitan. Penderita gangguan jiwa rentan terhadap perilaku berisiko yang merupakan mata rantai penularan HIV/ AIDS. Sebaliknya, ODHA rentan mengalami gangguan jiwa sebagai akibat stres psikososial yang mungkin dialami pasca-diagnosis HIV. Infeksi HIV pada susunan saraf pusat dan pengobatan ARV pun tidak jarang berperan dalam menyebabkan gangguan kognitif dan menimbulkan gejala gangguan jiwa lain pada ODHA.

Selain ODHA, populasi kunci juga memiliki risiko masalah psikososial yang lebih tinggi dari populasi biasa akibat stres yang berkepanjangan, isolasi sosial, kekerasan, dan sulitnya mendapatkan layanan kesehatan serta dukungan. Orang dari populasi kunci menghadapi masalah kesehatan mental dua kali lebih besar terkait dengan infeksi HIV, marginalisasi, diskriminasi, dan stigma.

Komorbiditas gangguan jiwa dengan infeksi HIV menyebabkan ketidakpatuhan ODHA terhadap pengobatan ARV dan pencegahan perilaku berisiko. Hal ini berkaitan dengan buruknya organisasi pikiran dan daya ingat serta kurangnya motivasi dan pengertian mengenai rencana terapi. Hal tersebut berpengaruh besar terhadap angka penularan HIV dan resistensi obat.

Layanan kesehatan mental, berupa deteksi dan tata laksana gangguan jiwa pada ODHA, dapat berkontribusi terhadap pencegahan perilaku berisiko dan penularan HIV, mengurangi penderitaan ODHA dan keluarganya, serta meningkatkan kepatuhan terhadap perawatan medis. Oleh karena itu, layanan kesehatan mental harus menjadi bagian dari layanan HIV yang berorientasi pasien, terintegrasi, dan komprehensif untuk dapat memberikan perawatan kesehatan jiwa yang optimal.

a. Gangguan jiwa dan penularan HIV/AIDS

Orang dengan masalah kejiwaan rentan tertular dan menularkan HIV melalui perilaku berisiko, seperti penyalahgunaan narkotika, alkohol, psikotropika, dan zat adiktif lainnya (NAPZA) dan perilaku seksual berisiko (hubungan seksual sejak usia muda, hubungan seksual tanpa kondom, dan pasangan seksual yang berganti-ganti). Prevalens perilaku seksual berisiko ini lebih tinggi pada penderita gangguan jiwa jika dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat gangguan jiwa. Sebuah penelitian menyatakan bahwa 5-23% penderita gangguan jiwa terinfeksi HIV.

Gangguan jiwa berikut sering berhubungan dengan penularan infeksi HIV:

1) Ketergantungan NAPZA

Ketergantungan NAPZA sangat erat kaitannya dengan HIV. Sebanyak 39,7% pengguna NAPZA suntik (penasun) terinfeksi HIV. Selain penasun, pengguna NAPZA jenis lain pun berisiko untuk tertular HIV. NAPZA yang kini marak digunakan berasal dari golongan stimulan (misal metamfetamin) serta golongan depresan (alkohol dan mariyuana). Ketergantungan NAPZA berhubungan dengan penularan HIV secara tidak langsung karena dapat meningkatkan kemungkinan penggunanya melakukan hubungan seksual yang berisiko.

Peningkatan jumlah penggunaan metamfetamin dapat menimbulkan eksaserbasi epidemik HIV/AIDS pada populasi kunci. Saat ini, metamfetamin makin banyak digunakan oleh kelompok LSL untuk menginisiasi, meningkatkan, dan memperpanjang durasi hubungan seksual.

2) Gangguan mood

Penderita gangguan bipolar episode manik dan hipomanik berisiko tertular HIV karena cenderung impulsif, memiliki gairah seksual yang tinggi, dan rentan melakukan penyalahgunaan narkoba dan alkohol yang mendorong perilaku seksual berisiko.

Gangguan depresi yang tidak terkait dengan kondisi medik umum akibat HIV/AIDS disebut sebagai gangguan depresi mayor. Prevalens ODHA dengan gangguan depresi mayor mencapai 20-37%, tiga kali lebih besar jika dibandingkan yang terjadi pada populasi umum.

Depresi merupakan salah satu faktor risiko infeksi HIV karena dapat menyebabkan masalah motivasi dan kepercayaan diri sehingga berpotensi untuk menggunakan NAPZA dan terlibat dalam perilaku seksual berisiko. Penderita depresi seringkali menggunakan NAPZA untuk mengobati diri sendiri (*self-medication*). Perempuan dengan gangguan depresi lebih mudah dipaksa untuk melakukan hubungan seksual.

3) Gangguan cemas

Gangguan cemas merupakan faktor risiko perilaku berisiko. Penderita gangguan mood, gangguan cemas, dan serangan panik lebih sering menjalani skrining HIV.

4) Gangguan psikotik

Pasien dengan gangguan psikotik rentan terhadap perilaku berisiko. Sekitar 54-74% penderita skizofrenia aktif secara seksual, sepertiganya menggunakan kondom secara inkonsisten, sedangkan 4-35% di antaranya menggunakan NAPZA suntik.

5) Ciri atau gangguan kepribadian ambang, depresi, antisosial

Orang dengan kepribadian antisosial rentan terhadap penyalahgunaan NAPZA suntik. Selain penyalahgunaan NAPZA, orang dengan ciri/gangguan kepribadian ambang, depresi, dan antisosial cenderung bergonta-ganti pasangan seksual dan tidak menggunakan kondom saat melakukan hubungan seks.

b. ODHA dengan komorbiditas gangguan jiwa

Prevalens gangguan jiwa pada ODHA mencapai 50%. Gangguan jiwa pada ODHA dapat merupakan gangguan yang sudah ada sebelumnya atau gangguan yang berkaitan dengan infeksi HIV, infeksi oportunistik, maupun pengobatan HIV itu

sendiri. Selain itu prevalens penyalahgunaan NAPZA pada kelompok ODHA juga cukup tinggi. ODHA dengan komorbiditas gangguan jiwa cenderung tidak patuh terhadap upaya pencegahan perilaku berisiko dan pengobatan ARV.

Berikut beberapa gangguan jiwa yang dapat menyertai HIV/AIDS:

1. Delirium

Prevalens delirium pada ODHA cukup tinggi namun sering tidak dikenali atau misdiagnosis dengan gangguan lain. Delirium bersifat reversibel jika penyebabnya dapat diidentifikasi. Penyebab tersering delirium pada ODHA, antara lain ketergantungan alkohol dan NAPZA serta kerusakan otak akibat infeksi oportunistik maupun infeksi HIV itu sendiri.

Gejala delirium meliputi kebingungan, gangguan daya ingat, disorientasi, halusinasi/ilusi, gangguan kesadaran, gangguan perilaku, dan gangguan suasana perasaan yang berubah-ubah dalam hitungan menit, jam, hingga hari.

Untuk menegakkan diagnosis delirium, perlu dilakukan pemeriksaan lengkap terkait riwayat penyakit, termasuk pemeriksaan laboratorium dan EEG. Penurunan frekuensi pada aktivitas EEG adalah indikasi delirium, hal ini mungkin berkaitan dengan reduksi metabolisme otak.

Pada delirium dengan gaduh gelisah dapat diberikan antipsikotik atipikal dosis rendah secara IV maupun IM. Bila kondisi ini tidak segera teratasi atau berulang, dosis antipsikotik dapat dinaikkan secara bertahap dengan dosis terbagi tiap 1-6 jam. Benzodiazepin dosis rendah dapat digunakan sebagai terapi kombinasi, namun penggunaannya sebagai monoterapi dapat memperberat delirium. Pemberian klorpromazin dan haloperidol perlu memperhatikan timbulnya gejala ekstrapiramidal.

2. Demensia

Demensia terkait HIV (*HAD-HIV associated dementia*) merupakan gangguan neuropatologis yang ditandai

dengan perlambatan psikomotorik, gangguan daya ingat, perhatian, bahasa, fungsi eksekutif dan apati perilaku. Gangguan ini dapat disebabkan oleh infeksi HIV pada substansia alba maupun efek samping dari pemberian ARV.

Untuk menegakkan diagnosis demensia, perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium, termasuk pemeriksaan jumlah CD4 dan *viral load*, serta pemeriksaan lain untuk menyingkirkan penyebab demensia lainnya. Lumbal pungsi dapat dilakukan untuk memastikan untuk memastikan kemungkinan infeksi intrakranial jika diperlukan dan tidak ada kontraindikasi. MRI memberikan visualisasi struktur dan lesi fokal pada subkorteks dan fossa posterior meskipun tidak selalu ditemukan kelainan. Jika didapatkan defisit fokal neurologis ataupun demam pertimbangkan kemungkinan infeksi oportunistik.

Pemberian ARV dengan dosis efektif dan psikofarmaka dapat memperbaiki fungsi kognitif ODHA dengan HAD. ARV yang dapat menembus sawar darah otak dengan skor *central nervous system penetration effectiveness* (CPE) yang baik seperti AZT, NVP, EFV lebih dianjurkan.⁴⁰³ Pemberian psikostimulan, seperti metilfenidat, dekstroamfetamin, dan modafinil, dapat digunakan pada HAD stadium akhir apabila terdapat gejala apatis dan putus obat.

3. Gangguan mood

Gangguan mood pada ODHA merupakan faktor prediktor ketidakpatuhan dalam pencegahan perilaku berisiko dan ketidakpatuhan terhadap pengobatan. Selain gangguan mood yang sudah ada sebelumnya, gangguan mood pada ODHA berhubungan dengan infeksi HIV, terapi terhadap infeksi HIV, dan respons terhadap diagnosis HIV.

a. Depresi

Gangguan depresi merupakan gangguan jiwa terbanyak yang ditemui pada ODHA dan berpengaruh terhadap buruknya kualitas hidup dan

kepatuhan terhadap pengobatan. Prevalensinya mencapai 22-45% dan 15-20% diantaranya melakukan percobaan bunuh diri. Depresi yang timbul setelah seseorang terdiagnosis HIV/ AIDS disebut sebagai gangguan depresi karena kondisi medik umum. Penyebabnya berkaitan dengan infeksi HIV, infeksi oportunistik, pengobatan ARV, dan komorbiditas medis lainnya, seperti anemia berat, hipogonadisme, *euthyroid sick syndrome*, serta malnutrisi. Gejala depresi meliputi perasaan sedih dan tidak berdaya, hilangnya rasa bahagia, perasaan bersalah, gangguan tidur dan nafsu makan, hingga bunuh diri.

Gejala-gejala depresi juga dapat timbul pada ODHA dengan gangguan penyesuaian. Setidaknya 50% persen ODHA yang datang dengan keluhan depresi ternyata menderita gangguan penyesuaian. Gangguan penyesuaian dapat disertai pula dengan keinginan atau ide bunuh diri. Penatalaksanaan gejala depresi pada gangguan penyesuaian dapat dilakukan dengan psikoterapi dan psikoedukasi.

Efavirenz (EFV) dapat menimbulkan efek samping berupa ide bunuh diri, gangguan fungsi kognitif, sakit kepala, pusing, insomnia, dan mimpi buruk. Gejala neuropsikiatrik akibat EFV biasanya timbul setelah 3 bulan pengobatan, kecuali pada ODHA yang memiliki gangguan mood sebelumnya, gejala neuropsikiatrik dapat timbul lebih cepat. Pada kasus yang serius maka pemberian EFV harus dihentikan.

Psikoterapi dan psikofarmaka menjadi kombinasi yang efektif dalam mengatasi gangguan depresi. Psikoterapi suportif pada awal pertemuan lalu dilanjutkan dengan *cognitive behavioral therapy* (CBT). Terapi kelompok juga menjadi salah satu modalitas yang efektif dalam mengurangi gejala dan membantu pasien dalam menghadapi dan

menyesuaikan diri terhadap masalah-masalah yang mungkin timbul pasca-diagnosis HIV.

Pemberian psikofarmaka dimulai dari dosis terkecil dan dinaikkan secara bertahap. Pilihan utama gangguan depresi pada ODHA adalah citalopram dan escitalopram karena interaksi dan efek sampingnya minimal. Obat golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) dan antidepresan trisiklik dapat digunakan, namun perlu diperhatikan interaksi dan efek samping obat yang timbul. Beberapa penelitian menunjukkan manfaat pemberian testosteron pada ODHA dengan gangguan depresi yang disertai penurunan kadar testosteron, atrofi otot, dan fatig. Sebelum memberikan antidepresan, sebaiknya penyebab medis dicari dan ditangani terlebih dahulu.

b. Gangguan bipolar

Mania dapat timbul pada pasien ODHA, namun biasanya ia menjadi bagian dari gangguan bipolar yang sudah ada sebelumnya atau merupakan bagian dari HAD. Gangguan bipolar ditandai dengan adanya perubahan yang fluktuatif antara mood depresif dan mania atau hipomania. Episode mania ditandai dengan adanya rasa percaya diri yang tinggi, ide-ide kebesaran, kebutuhan tidur yang berkurang, ritme bicara cepat, pikiran yang melompat-lompat dari satu hal ke hal lain, perhatian yang mudah terganggu, hiperaktivitas, dan kecenderungan untuk melakukan hal-hal yang berbahaya/ menantang.

Psikofarmaka digunakan untuk menstabilkan suasana hati. Pilihannya antara lain adalah litium karbonat, asam valproat, karbamazepin, dan gabapentin. Pemberian litium perlu dipantau secara ketat sebab pada ODHA sering didapatkan produksi keringat berlebih, muntah, dan diare yang menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit tubuh dan tingginya kadar litium dalam darah.

Obat antipsikotik dapat bermanfaat pada episode mania dengan gejala psikotik. Penelitian menunjukkan bahwa episode mania yang disertai penyakit medis lebih baik jika diterapi dengan antipsikotik. Baik pemilihan *mood stabilizer* maupun antipsikotik perlu mempertimbangkan efek samping dan interaksi obat.

4. Gangguan cemas

Prevalens gangguan cemas pada ODHA mencapai 16-36%. Reaksi cemas pada ODHA seringkali berasal dari kekhawatiran mendalam terhadap kondisi kesehatan, ketidakpastian penyakit, rasa sakit yang dialami, dan ancaman kematian. Di samping kekhawatiran yang mendalam, gejala cemas lainnya meliputi perasaan tegang dan takut sehingga sulit tidur dan berkonsentrasi serta timbulnya gejala-gejala otonom seperti jantung berdebar, sesak napas, berkeringat, pusing, diare, tremor, dan munculnya ruam kulit. Gejala-gejala otonom ini sebaiknya dibedakan dengan gejala sistemik akibat infeksi HIV, gangguan metabolik, dan efek samping ARV.

Psikoterapi, terapi kelompok dan terapi psikodinamik, merupakan terapi lini pertama bagi gangguan ansietas ringan dan bisa dikombinasikan dengan terapi psikofarmaka. Psikoterapi membantu ODHA untuk mengurangi gejala-gejala ansietas dan meningkatkan kemampuan untuk menghadapi dan menyesuaikan diri dengan stresor. Ansiolitik bermanfaat dalam penatalaksanaan ODHA dengan gangguan cemas. SSRI merupakan lini pertama untuk mengatasi gangguan cemas pada ODHA. Obat-obatan golongan benzodiazepin, seperti diazepam 5-30 mg perhari, lorazepam 0,5 mg tiga kali sehari, dapat dipergunakan jika timbul serangan panik. Lorazepam dan oksazepam memiliki waktu paruh panjang dan tidak menghasilkan metabolit sehingga aman digunakan oleh ODHA dengan gejala medis. Buspiron bermanfaat untuk mengatasi gejala cemas pada ODHA, namun tidak bermanfaat pada keadaan gelisah yang akut.

Penggunaan benzodiazepin perlu diawasi secara ketat karena tingginya angka penyalahgunaan zat oleh ODHA.

5. Penyalahgunaan NAPZA

Penyalahgunaan NAPZA oleh ODHA dikaitkan dengan buruknya ketaatan terhadap pengobatan ARV. ODHA yang menggunakan NAPZA berisiko empat kali lebih besar untuk mengalami kegagalan terkait ketaatan berobat. Pengguna NAPZA golongan stimulan juga lebih berisiko memiliki ketaatan pengobatan yang buruk.

Buruknya kepatuhan pengobatan ODHA dengan masalah penggunaan NAPZA disebabkan fokus ODHA pada kondisi ketergantungannya, sehingga ia meninggalkan konsumsi ARV. Pada keadaan adiksi, seseorang akan memiliki keinginan kuat untuk menggunakan NAPZA, kesulitan menghentikan penggunaannya, bersikukuh menggunakan meski mengetahui konsekuensi buruk yang akan terjadi, dan lebih mengutamakan untuk menggunakan NAPZA dibanding kewajiban lain.

Selain dapat menimbulkan ketergantungan, intoksikasi, dan sindrom putus obat, NAPZA juga memiliki interaksi dengan ARV yang dapat membahayakan ODHA. NAPZA juga dapat memperburuk kondisi medis ODHA terkait dengan infeksi HIV/AIDS. Metamfetamin berhubungan dengan peningkatan *viral load* dan berkurangnya efikasi ARV. Konsumsi alkohol oleh ODHA akan memperbesar *viral load* dan dua kali lebih mungkin memiliki jumlah CD4 <500/ μ L meski ODHA telah mengonsumsi ARV. Penggunaan mariyuana berhubungan dengan terhambatnya peningkatan jumlah CD4 pada ODHA yang mengonsumsi ARV. Rokok yang mengandung nikotin juga berinteraksi dengan ARV yang dikonsumsi ODHA. Pada ODHA yang merokok didapatkan angka mortalitas yang lebih tinggi karena progresivitas penyakit yang lebih cepat. Selengkapnya interaksi NAPZA dan ARV terdapat dalam lampiran.

World Health Organization merekomendasikan penatalaksanaan penggunaan NAPZA pada ODHA tidak boleh ditunda. Penatalaksanaan penggunaan NAPZA dan pemberian ARV dapat berjalan bersamaan. Kriteria klinis dan imunologis untuk pemberian terapi ARV pada ODHA dengan ketergantungan NAPZA tidak berbeda dengan rekomendasi umum. Perhatian khusus harus diberikan pada interaksi obat antara ARV dengan obat yang diberikan untuk mengatasi penggunaan NAPZA, misalnya metadon dan buprenorfin. Pemberian terapi substitusi tersebut bermanfaat untuk mencegah gejala putus zat dan mengurangi kecanduan.

Pemberian ARV bukan merupakan suatu kontraindikasi pada ODHA yang menggunakan terapi substitusi ketergantungan opioid (substitusi metadon). Hal yang perlu diperhatikan adalah interaksi ARV dan obat-obatan lain dengan terapi substitusi ketergantungan opioid. Perlu diperhatikan pula apakah ODHA masih aktif dalam penyalahgunaan NAPZA selama terapi substitusi metadon.

Efavirenz (EFV) dan nevirapin (NVP) mengurangi kadar metadon dalam darah hingga 60% sehingga diperlukan peningkatan dosis metadon untuk mencegah gejala putus zat. Ritonavir menurunkan kadar metadon dalam darah hingga 36%. Peningkatan dosis metadon pada ODHA dengan pengobatan ARV dapat dilakukan lebih cepat tergantung dari keluhan dan gejala klinis. Penyesuaian dosis metadon juga perlu dilakukan pada ODHA yang menggunakan rifampisin.

Untuk mencapai target nol infeksi baru dan nol kematian pada HIV/AIDS, maka diperlukan upaya terpadu yang mencakup masalah kesehatan mental dan penggunaan NAPZA. Pemberian edukasi, penguatan keterampilan menghadapi masalah, *harm reduction*, hingga pemantauan keefektifan dan efek samping obat dapat menjadi bagian dari layanan terpadu HIV dan NAPZA.

6. Gangguan psikotik

Untuk menegakkan diagnosis gangguan psikotik pada ODHA, perlu disingkirkan terlebih dahulu kemungkinan lain, seperti gangguan akibat penyalahgunaan NAPZA maupun gangguan kognitif terkait HIV (HAD). Gejala gangguan psikotik pada ODHA tidak berbeda dengan gejala gangguan psikotik pada populasi umum, di antaranya adalah adanya waham, halusinasi, dan hendaya berat dalam perawatan diri, pekerjaan, hubungan sosial, dan pemanfaatan waktu luang.

Terapi antipsikotik pada ODHA pun serupa dengan terapi pada populasi umum. Namun, perlu diperhatikan efek samping terapi antipsikotik terhadap ODHA dan interaksinya dengan ARV. Terapi yang adekuat dapat memperbaiki gejala positif pada ODHA dengan gangguan psikotik. Terapi terhadap gejala negatif dapat memotivasi pasien untuk patuh terhadap terapi ARV.

Penggunaan beberapa antipsikotik bersamaan dengan ARV golongan protease inhibitor memerlukan penyesuaian dosis dan pengawasan ketat. Misalnya, dosis aripiprazol dan dosis risperidon perlu diturunkan untuk mencegah intoksikasi aripiprazol dan bertambah beratnya gejala ekstrapiramidal, sedangkan dosis quetiapin dan ziprasidon perlu dinaikkan disertai pengawasan ketat.

Rekomendasi

Penapisan dini infeksi HIV pada penderita gangguan jiwa perlu dilakukan karena kontribusinya terhadap penularan HIV (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).

Penapisan dini gangguan jiwa pada ODHA perlu dilakukan untuk menjamin pengurangan perilaku berisiko dan kepatuhan terhadap pengobatan ARV (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi*).

Pemberian ARV sebaiknya disertai dengan pemantauan berkala terhadap timbulnya efek samping neuropsikiatri dan interaksi dengan psikofarmaka yang dikonsumsi oleh ODHA dengan riwayat gangguan

jiwa dan penyalahgunaan NAPZA (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).
Penatalaksanaan gangguan jiwa pada ODHA meliputi psikoterapi dan psikofarmakologi perlu dilakukan untuk meningkatkan pencegahan perilaku berisiko dan kepatuhan terhadap pengobatan ARV (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).
Penatalaksanaan gangguan jiwa menggunakan psikofarmaka perlu memperhatikan efek samping dan interaksinya terhadap pengobatan ARV untuk mencegah penderita jatuh pada kondisi medis yang lebih buruk (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi</i>).

7. Tata laksana dukungan gizi

a. Nutrisi untuk remaja dan dewasa dengan HIV

Asupan energi yang rendah disertai dengan peningkatan kebutuhan energi akibat infeksi HIV dan infeksi terkait dapat menyebabkan penurunan berat badan dan *wasting*. Selain itu, perubahan metabolisme, berkurangnya nafsu makan dan kejadian diare yang tinggi dapat menurunkan asupan dan penyerapan nutrisi yang berujung pada malnutrisi. Massa tubuh yang rendah pada orang dewasa [indeks massa tubuh (IMT) kurang dari 18,5 kg/ m²], penurunan berat badan dan *wasting* pada anak-anak merupakan faktor risiko independen dalam perkembangan penyakit HIV dan mortalitas (gambar 5).



Gambar 4. Hubungan antara HIV dan gangguan gizi

Pasien HIV yang kurang gizi, terutama pada konteks kurangnya ketersediaan makanan, memerlukan suplemen makanan selain ARV untuk mendukung pemulihan nutrisi. Kehilangan berat badan atau kegagalan untuk mendapatkan kembali atau mempertahankan berat badan yang ideal pada semua tahap infeksi HIV dan/atau saat meminum ARV, membutuhkan evaluasi lanjutan dan intervensi yang tepat. Untuk memberikan konseling gizi dan dukungan yang efektif, petugas kesehatan perlu mengetahui peningkatan kebutuhan gizi remaja dan orang dewasa yang terinfeksi HIV.

1) Kebutuhan energi

Peningkatan asupan energi sebesar 10% dianjurkan selama infeksi HIV asimtomatik untuk mengimbangi peningkatan pengeluaran energi basal. Penurunan berat badan selama infeksi HIV terutama disebabkan oleh berkurangnya asupan makanan akibat berkurangnya napsu makan. Penelitian di negara-negara maju tentang keseimbangan

energi pada ODHA yang asimtomatik menunjukkan bahwa aktivitas fisik yang berkurang sering kali merupakan kompensasi karena peningkatan kebutuhan energi basal, yang dapat berarti mungkin tidak ada keseimbangan energi yang negatif.

Tabel 17. Rekomendasi WHO tentang asupan makronutrien pada remaja dan dewasa dengan HIV

Nutrisi/Grup Populasi	Rekomendasi ^a
Energi	
HIV asimtomatik + dewasa	Naik hingga 10%
Dewasa dengan HIV simtomatik atau AIDS (termasuk wanita hamil/menyusui)	Naik hingga 20-30%
HIV asimtomatik + anak-anak	Naik hingga 10%
Anak-anak dengan kehilangan berat badan (tanpa memandang status HIV)	Naik hingga 50-100%
Anak-anak dengan malnutrisi berat	Tidak ada perubahan dari panduan WHO
Protein	
Semua grup populasi	Tidak ada perubahan, walaupun kuantitas absolut akan meningkat seiring dengan meningkatnya asupan energi (10-12% dari total asupan energi)
Lemak	
Individu dengan HIV atau HIV + namun tidak meminum ARV	Tidak ada perubahan (> 17% dari total asupan energi)

^a Dibandingkan dengan kebutuhan diet normal oleh WHO

2) Asupan protein

Persentase asupan energi dari protein yang direkomendasikan pada ODHA sama dengan orang normal. Penambahan protein lebih tinggi sampai dengan 10% dari kebutuhan normal diberikan apabila terdapat infeksi oportunistik yaitu ketika kebutuhan energi meningkat, jumlah total protein juga harus lebih tinggi untuk ODHA. Lebih lanjut, untuk mengobati kekurangan gizi, sumber protein harus cukup menyediakan asam amino esensial, sehingga dibutuhkan sumber protein yang berbeda dalam makanan, termasuk beberapa sumber protein dengan asam amino tinggi seperti kedelai atau makanan sumber hewani, termasuk susu.

3) Asupan lemak

Rekomendasi asupan lemak untuk ODHA sama seperti orang dengan HIV-negatif, yaitu 15-30% asupan energi. Konsumsi lemak tak jenuh lebih direkomendasikan pada ODHA dibandingkan lemak jenuh. Minyak dan lemak yang cair pada suhu kamar (20-25 °C) memiliki kadar lemak jenuh yang lebih rendah.

4) Asupan mikronutrien

Karena mikronutrien penting untuk sistem kekebalan tubuh dan fungsi tubuh lainnya, menjaga asupan yang adekuat sangat penting bagi remaja dan orang dewasa dengan HIV atau TB aktif. Beberapa studi menilai dampak suplemen mikronutrien pada ODHA, namun hasilnya masih inkonsisten mengingat banyaknya variasi komposisi suplemen yang ada. Banyak orang tidak mencapai asupan mikronutrien yang direkomendasikan, terutama ketika makanan yang dikonsumsi kurang beragam dan kurang mengandung sumber

hewani, maupun makanan yang diperkaya serta buah-buahan atau sayuran. Suplemen mikronutrien masih dapat dipertimbangkan pada keadaan-keadaan tersebut.

5) Asupan nutrisi umum

Asupan nutrisi yang dianjurkan tergantung pada stadium penyakit, usia, status fisiologis (kehamilan atau laktasi) dan aktivitas fisik. Sebagian besar ODHA mengkonsumsi makanan tanpa memerhatikan kandungan nutrisinya. Menerjemahkan kebutuhan nutrisi ke dalam panduan berbasis makanan, preferensi makanan, dan juga akses terhadap gizi makanan, harus diperhitungkan. Saat terjadi kekurangan gizi, kekurangan makanan dan kurang beragamnya makanan yang dikonsumsi seringkali menjadi masalah yang membuat penyusunan panduan berbasis makanan menjadi lebih sulit.

Penilaian gizi (penilaian antropometri, klinis dan riwayat diet), konseling dan dukungan harus menjadi komponen integral perawatan HIV dan dilakukan saat waktu pertama kali masuk perawatan dan dipantau di seluruh rangkaian perawatan. Tujuan dari penilaian gizi antara lain:

- a) Menentukan status gizi individu
- b) Mengembangkan rencana perawatan nutrisi individual untuk mendukung pengelolaan klinis ODHA
- c) Mengidentifikasi apakah dibutuhkan intervensi nutrisi yang spesifik di luar pemberian nutrisi umum

- d) Menentukan kelayakan untuk diberikan bantuan gizi dan makanan untuk ODHA yang kurang gizi

Penilaian gizi dilakukan pada kondisi berikut:

- a) Jika terdapat faktor risiko seperti BMI rendah dan kekurangan makanan pada saat penapisan nutrisi
- b) Segera setelah penegakan diagnosis HIV, jika penapisan gizi tidak tersedia
- c) Pada interval yang periodik, bergantung pada stadium HIV pasien
- d) Saat memulai atau mengganti terapi ARV pasien

Salah satu metode yang digunakan dalam penapisan status gizi adalah pendekatan ABCDEF yang meliputi komponen berikut:

- a) Antropometri
mencakup perhitungan komposisi tubuh, tinggi, berat badan, perubahan berat badan, IMT, lingkaran lengan atas (LILA) lingkaran pinggang, rasio pinggang-ke-pinggul, dan lemak. Pada anak-anak perhitungan termasuk pengukuran panjang/tinggi, berat badan dan LILA.
- b) Biokimia
meliputi identifikasi defisiensi dan abnormalitas darah, termasuk anemia, dan indikator metabolisme lipid, protein dan glukosa. Pengukuran ini termasuk kadar hemoglobin, albumin, trigliserida, kolesterol total, LDL, HDL, zat besi dan penanda mikronutrien. Pemeriksaan biokimia juga dapat mencakup penapisan untuk penyakit seperti diabetes dan masalah kardiovaskular.
- c) Klinis

Penilaian klinis terkait gizi digunakan untuk mengetahui adanya gejala defisiensi ataupun kelebihan zat gizi tertentu melalui penilaian fisik klinik pasien. Penilaian klinis dapat digunakan untuk menilai kondisi malnutrisi yaitu dengan tanda adanya kelihangan masa lemak subkutan (misalnya bagian orbital, trisepts, lemak yang menutupi tulang rusuk) yang dapat dihubungkan dengan kondisi kekurangan energi tubuh. Tanda malnutrisi adalah kehilangan massa otot, misalnya pada otot temporalis, klavikula, skapula, paha dan betis. Tanda berikutnya adalah akumulasi cairan (edema) dan berkurangnya kekuatan dengan menilai *hand grip strength* (HGS) pada malnutrisi yang sudah berat (*severe malnutrition*).

Penilaian fisik yang juga diperlukan adalah dengan menilai perubahan bentuk tubuh dan kaitannya dengan distribusi lemak misalnya perut terlihat lebih besar yang kemudian harus dikonfirmasi dengan pengukuran lingkaran perut (pada penilaian antropometri), hal ini berkaitan dengan kejadian kelebihan berat badan, obesitas dan faktor risikonya.

Penilaian klinis terhadap klien mencakup pemeriksaan tanda dan gejala berupa seperti dehidrasi, edema, kekurangan gizi dan asites; perubahan rasa dan kesulitan menelan; kondisi kulit, kuku dan kuku rambut; kelelahan; dan kondisi seperti hamil dan menyusui. Riwayat penyakit pasien meliputi stadium penyakit dan riwayat pengobatan merupakan informasi penting yang harus dievaluasi.

d) Asupan gizi

Menilai asupan gizi dengan mengetahui kecukupan gizi yang dibandingkan dengan kebutuhan individu yang dihubungkan dengan faktor yang berkaitan dengan kondisi, antara lain kemampuan makan, bentuk makanan dan akses makan, adanya interaksi antara obat, zat gizi dan bahan makanan yang dikonsumsi, kondisi psikis dan lainnya. Mengetahui asupan gizi dapat dihubungkan dengan masalah gizi dan dampak kesehatan. Akumulasi dari kelebihan asupan gizi maka dihubungkan dengan peningkatan kejadian obesitas dan faktor risikonya.

Pada penilaian malnutrisi asupan yang tidak adekuat menjadi salah satu tanda, khususnya pada orang dengan HIV positif dengan riwayat asupan gizi <75% dari kebutuhan dalam > 1 bulan akan sangat memungkinkan telah mengalami malnutrisi.

b. Nutrisi pada anak-anak dengan HIV

Penilaian nutrisi sangat penting untuk mengidentifikasi kekurangan gizi dan keterlambatan pertumbuhan lebih dini. Bayi dan anak-anak harus dilakukan penilaian nutrisi awal (evaluasi status gizi, diet dan gejala), ditimbang dan diukur tingginya pada setiap kunjungan, serta dilakukan pemantauan dengan mengacu pada kurva pertumbuhan WHO atau nasional. Pemantauan pertumbuhan juga harus diintegrasikan ke dalam keberhasilan terapi ARV. Jika terdapat indikasi gangguan pertumbuhan, maka penilaian lebih lanjut harus dilakukan untuk menentukan penyebab dan merencanakan tatalaksan yang tepat.

8. Terapi paliatif: tata laksana gejala dan perawatan tahap terminal

Pada semua tahap penyakit HIV dan saat menerima pengobatan, ODHA mungkin mengalami berbagai bentuk rasa nyeri dan ketidaknyamanan lainnya. Tenaga kesehatan harus dapat melakukan identifikasi dan memberikan pengobatan terhadap penyebab yang mendasari bila memungkinkan, serta mengendalikan rasa nyeri. Selanjutnya, pengelolaan efek samping terapi ARV juga penting untuk mendukung kepatuhan pasien. Prediksi penyakit pada ODHA dan gejalanya dapat sulit untuk diprediksi karena perjalanan penyakit dapat berubah-ubah. Pengobatan infeksi seringkali dapat memperbaiki kondisi pasien dan akan mengurangi rasa sakit dan gejala lainnya.

Nyeri merupakan masalah yang akan terus dihadapi oleh ODHA dan akan berpengaruh terhadap kualitas hidup secara keseluruhan, baik secara fisik maupun psikologis. Nyeri pada ODHA dapat disebabkan oleh berbagai penyebab seperti infeksi oportunistik, keganasan, efek langsung virus seperti polineuropati sensoris distal dan miopati terkait HIV, efek samping obat, IRIS, manifestasi spesifik dari penyakit stadium akhir dan penyebab lain yang tidak terkait HIV.

Nyeri kronis merupakan nyeri yang berlangsung lebih dari 3 bulan, melebihi waktu yang dibutuhkan untuk penyembuhan jaringan normal. Nyeri kronis merupakan gejala yang umum ditemui pada ODHA. Sebuah studi melaporkan bahwa nyeri kronis terjadi pada 39 hingga 85 persen ODHA. Pada awalnya, nyeri pada ODHA dapat bermanifestasi tidak hanya sebagai nyeri neuropatik, namun juga sebagai nyeri muskuloskeletal. Diagnosis nyeri dapat menggunakan menggunakan kuesioner pendek yang berisi pertanyaan-pertanyaan singkat ataupun kuesioner yang menilai fungsional pasien seperti *brief pain inventory-short form* (BPI-SF).

Tata laksana nyeri kronis dapat menggunakan analgesik, obat-obatan lain untuk nyeri, dan tata laksana non-medikamentosa. Secara umum, pendekatan dalam tatalaksana nyeri kronis hendaknya terdiri dari psikoedukasi bahwa penyembuhan nyeri kronis tidak terjadi dalam hitungan hari, tetapi dalam jangka panjang. Opioid hendaknya tidak menjadi tata laksana lini pertama untuk nyeri kronis; modalitas terapi lain seperti terapi fisik dan terapi kognitif perilaku atau psikoterapi suportif hendaknya dilakukan terlebih dahulu.

Pasien yang menggunakan opioid jangka panjang sering mengalami episode nyeri akut, yang dapat disebabkan karena adanya kerusakan jaringan atau prosedur operasi. Tujuan terapi pada pasien yang menggunakan opioid jangka panjang ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memberikan analgesik yang adekuat.

Kelelahan adalah berkurangnya kapasitas untuk memulai atau mempertahankan aktivitas fisik. Kelelahan merupakan hal yang umum terjadi dan sering menjadi gejala yang persisten pada ODHA dengan prevalens 30-80%. Kelelahan pada saat pemberian terapi ARV bersifat multifaktorial. Faktor fisiologis yang berhubungan dengan kelelahan pada ODHA meliputi penyakit hepar, hipotiroidisme, hipogonadisme, anemia dan durasi infeksi HIV. Hubungan antara jumlah CD4 dan *viral load* terhadap kelelahan dilaporkan pada beberapa penelitian. Faktor psikologis dan sosial yang berhubungan dengan kelelahan meliputi stress pada kehidupan, depresi, kecemasan, depresi pasca-trauma, dan penghasilan rendah. Beberapa pengobatan gejala kelelahan pada ODHA meliputi modafinil dan amodafinil yang merupakan psikostimulan yang dapat diberikan dengan hati-hati. Terapi non-farmakologis meliputi terapi kognitif perilaku dan teknik relaksasi.

Dahulu, penurunan berat badan dan *wasting* adalah hal yang umum dijumpai pada ODHA, terutama pada

stadium akhir penyakit. Insiden *wasting* berkurang sejak adanya ARV. *Wasting* akan memberikan respons yang baik dengan terapi ARV, yang merupakan terapi utama *wasting* pada ODHA.

BAB IV SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Diagnosis HIV pada anak usia lebih dari 18 bulan, remaja dan dewasa ditegakkan berdasarkan tiga hasil tes anti-HIV sekuensial yang reaktif, sedangkan pada anak berusia kurang dari 18 bulan berdasarkan hasil uji virologis.

Terapi ARV saat ini dimulai pada semua ODHA anak, remaja, dan dewasa tanpa memandang stadium klinis ataupun jumlah CD4. Perlu dilakukan upaya untuk mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk memulai terapi ARV setelah diagnosis HIV dengan tetap memperhatikan kesiapan ODHA. Pada ODHA yang datang tanpa gejala infeksi oportunistik, terapi ARV dimulai segera dalam 7 hari setelah diagnosis dan penilaian klinis. Pada ODHA yang sudah siap untuk memulai ARV, dapat ditawarkan untuk memulai ARV pada hari yang sama, terutama pada ibu hamil. Sedangkan pada ODHA dengan gejala infeksi oportunistik, seperti TB dan meningitis kriptokokus, terapi ARV dimulai setelah pengobatan infeksi oportunistik.

Pilihan paduan terapi lini pertama pada remaja dan dewasa adalah kombinasi TDF + 3TC (atau FTC) + EFV; pada anak usia 3-10 tahun adalah ABC atau AZT atau TDF + 3TC (atau FTC) + EFV (atau NVP); ABC atau AZT atau TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r.

Pemeriksaan *viral load* rutin dilakukan pada bulan ke 6 dan ke 12 setelah memulai ARV dan berikutnya setiap 12 bulan. Pada kondisi pemeriksaan *viral load* dapat dilakukan rutin, pemeriksaan CD4 direkomendasikan untuk dilakukan pada saat didiagnosis HIV, 6 bulan setelah pengobatan, sampai indikasi menghentikan profilaksis kotrimoksazol.

Penatalaksanaan HIV secara komprehensif, juga menyertakan upaya pencegahan penularan kepada orang lain, pencegahan dan penanganan infeksi oportunistik, pencegahan dan penanganan komorbiditas, dan penatalaksanaan penyakit kronis lainnya.

Daftar Pustaka

1. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014.
2. UNDP. Sustainable development goals. 2016 [diakses tanggal 27 November 2017]. Tersedia di:
http://www.undp.org/content/dam/undp/library/corporate/brochure/SDGs_Booklet_Web_En.pdf
3. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, dkk. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:719–25.
4. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, dkk. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726–35.
5. US GRADE Network. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology. [diakses tanggal 2017 Nov 28]. Tersedia di:
<http://www.gradeworkinggroup.org/>
6. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection 2015. Geneva: World Health Organization ; 2015.
7. World Health Organization. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. Tersedia di:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK217966/>
8. Januraga PP, Reekie J, Mulyani T, Lestari BW, Iskandar S, Wisaksana R, dkk. The cascade of HIV care among key populations in Indonesia: a prospective cohort study. *Lancet HIV.* 2018. Epub 2018 Aug 22.
9. Roura M, Watson-Jones D, Kahawita TM, Ferguson L, Ross DA. Provider-initiated testing and counselling programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review of their operational implementation. *AIDS.* 2013;27:617–26.

10. World Health Organization. Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC policy framework. Geneva: World Health Organization; 2012.
11. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A, dkk. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics*. 1999;104:e56.
12. Department of Health and Human Services USA. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2017 Nov 14 [diakses tanggal 25 Juli 2018]. Tersedia di:
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
13. Delamare C, Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, Doussin A, Ivanoff S, dkk. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15:121-5.
14. Owens DK, Holodniy M, McDonald TW, Scott J, Sonnad S. A meta-analytic evaluation of the polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in infants. *JAMA*. 1996;275:1342-8.
15. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for public health approach. Geneva: World Health Organization; 2016.
16. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon M-C, Ciraru-Vigneron N, dkk. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012;160:60-6.e1.
17. World Health Organization. Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Geneva: World Health Organization; 2010. h. 1-36.
18. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7:99-105.
19. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F, dkk. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2000;14:117-21.

20. World Health Organization. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendation for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012.
21. International HIV/AIDS Alliance. Positive prevention: HIV prevention with people living with HIV. Brighton: International HIV/AIDS Alliance; 2007.
22. Center for Disease Control and Prevention. Achievements in public health: reduction in perinatal transmission of HIV infection - United States, 1985-2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:592-7.
23. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol.* 2010;37:721-37.
24. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, dkk. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA.* 2000;283:1175-82.
25. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 52 Tahun 2017 tentang eliminasi penularan human immunodeficiency virus, sifilis, dan hepatitis B dari ibu ke anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
26. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;7:CD003510.
27. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, dkk. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28 Suppl 2:S123-31.
28. World Health Organization. Technical update on treatment optimization-use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. Geneva: World Health Organization; 2012.
29. Azman H, Taylor KD, Horvath H, Leidich A, Keating R, Essajee S, dkk. Option B+ vs Option B for improving outcomes for women with HIV infection and their infants: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2015.
30. Giuliano M, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P, dkk. Retention, transfer out and loss to follow-up two years after

- delivery in a cohort of HIV+ pregnant women in Malawi. *Int J STD AIDS*. 2016;27:462–8.
31. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA*. 2001;285:709–12.
 32. Andiman W, Bryson Y, de Martino M, Fowler M, Harris D, Hutto C, dkk. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. 1999;340:977–87.
 33. Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, dkk. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG*. 2007;114:148–55.
 34. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, dkk. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:335.e1-335.e12.
 35. Livingston EG, Huo Y, Patel K, Tuomala RE, Scott GB, Stek A. Complications and route of delivery in a large cohort study of HIV-1-infected women-IMPAACT P1025. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:74–82.
 36. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, dkk. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med*. 2014;15 Suppl 4:1–77.
 37. Money D, Tulloch K, Boucoiran I, Caddy S. Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:721–34.
 38. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, dkk. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:1173–80.
 39. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, dkk. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012;366:2368–79.
 40. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafulafula G, Li

- Q, dkk. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2008;359:119–29.
41. Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, Lwamba HM, Okonji J, Anyango E, dkk. HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis. *PLoS Med*. 2011;8:e1000430.
 42. Nelson JAE, Fokar A, Hudgens MG, Compliment KJ, Hawkins JT, Tegha G, dkk. Frequent nevirapine resistance in infants infected by HIV-1 via breastfeeding while on nevirapine prophylaxis. *AIDS*. 2015;29:2131–8.
 43. Fogel J, Hoover DR, Sun J, Mofenson LM, Fowler MG, Taylor AW, dkk. Analysis of nevirapine resistance in HIV-infected infants who received extended nevirapine or nevirapine/zidovudine prophylaxis. *AIDS*. 2011;25:911–7.
 44. Miotti PG, Taha TE, Kumwenda NI, Broadhead R, Mtimavalye LA, Van der Hoeven L, dkk. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA*. 1999;282:744–9.
 45. Nduati R, Richardson BA, John G, Mbori-Ngacha D, Mwatha A, Ndinya-Achola J, dkk. Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1651–5.
 46. White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, Anglemeyer A, Read JS. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10:CD011323.
 47. Chikhungu L, Bispo S, Newell M-L. Postnatal HIV transmission at age six and 12 months in infants of HIV-infected women on ART initiating breastfeeding: a systematic review of the literature. 2010 [diakses tanggal 2017 Des 28]. Tersedia di: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-infant-feeding-2016-ax1b-hiv-transmission-rates-6-12m.pdf.
 48. Muktiarti D, Kurniati N, Akib A, Munasir Z. Outcomes of prevention of HIV mother-to-child transmission in Cipto Mangunkusumo Hospital. *Paediatr Indones*. 2012;52:294-9.
 49. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. South African Vitamin A Study Group. *Lancet*. 1999;354:471–6.

50. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 52 Tahun 2017 tentang eliminasi penularan human immunodeficiency virus, sifilis, dan hepatitis B dari ibu ke anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
51. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 39 tahun 2013. Jakarta; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
52. Thea DM, Lambert G, Weedon J, Matheson PB, Abrams EJ, Bamji M, dkk. Benefit of primary prophylaxis before 18 months of age in reducing the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia and early death in a cohort of 112 human immunodeficiency virus-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. *Pediatrics*. 1996;97:59–64.
53. Grimwade K, Swingler GH. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD003508.
54. Coutsooudis A, Kindra G, Esterhuizen T. Impact of cotrimoxazole prophylaxis on the health of breast-fed, HIV-exposed, HIV-negative infants in a resource-limited setting. *AIDS*. 2011;25:1797–9.
55. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, dkk. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 1995;270:1197–9.
56. Black RJ. Animal studies of prophylaxis. *Am J Med*. 1997;102:39–44.
57. Ford N, Irvine C, Shubber Z, Baggaley R, Beanland R, Vitoria M, dkk. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014 Nov;28:2721–7.
58. Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, Flanigan T, Klingman KL, Firnhaber C, dkk. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med*. 2012;9:e1001290.
59. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, dkk. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354:251–60.
60. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, Grasso C, Bill R, Van Derwarker R, dkk. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr*.

- 2008;47:494–9.
61. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek MJ, Saah A. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:780–5.
 62. Abrahams N, Jewkes R, Lombard C, Mathews S, Campbell J, Meel B. Impact of telephonic psycho-social support on adherence to post-exposure prophylaxis (PEP) after rape. *AIDS Care.* 2010;22:1173–81.
 63. Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaioordanou PMO. Postexposure prophylaxis after sexual assaults: a prospective cohort study. *Sex Transm Dis.* 2005;32:214–9.
 64. Diaz-Brito V, Leon A, Knobel H, Peraire J, Domingo P, Clotet B, dkk. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther.* 2012;17:337–46.
 65. Tan DHS, Goddey-Erikefe B, Yoong D, Naccarato M, McIntyre S, Qureshi R, dkk. Selecting an antiretroviral regimen for human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis in the occupational setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35: 326–8.
 66. Tosini W, Muller P, Prazuck T, Benabdelmoumen G, Peyrouse E, Christian B, dkk. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS.* 2010;24:2375–80.
 67. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;49:1153-6.
 68. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Sha BE, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:120–5.
 69. Papenburg J, Blais D, Moore D, Al-Hosni M, Laferriere C, Tapiero B, dkk. Pediatric injuries from needles discarded in the community: epidemiology and risk of seroconversion. *Pediatrics.* 2008;122:e487-92.
 70. Ellis JC, Ahmad S, Molyneux EM. Introduction of HIV post-exposure prophylaxis for sexually abused children in Malawi. *Arch Dis Child.* 2005;90:1297–9.
 71. de Waal N, Rabie H, Bester R, Cotton MF. Mass needle stick injury in

- children from the Western Cape. *J Trop Pediatr.* 2006;52:192–6.
72. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet.* 2002;359:733–40.
73. Nuesch R, Ananworanich J, Srasuebkul P, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Klinbuayam W, dkk. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS.* 2008;22:152–4.
74. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, dkk. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS.* 2010;24:857–65.
75. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, dkk. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med.* 2017;377:233–45.
76. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.
77. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, dkk. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309–18.
78. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2011;8:e1001056.
79. Amuron B, Namara G, Birungi J, Nabiryo C, Levin J, Grosskurth H, dkk. Mortality and loss-to-follow-up during the pre-treatment period in an antiretroviral therapy programme under normal health service conditions in Uganda. *BMC Public Health.* 2009;9:290.
80. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS.* 2012;26:2059–67.
81. Siedner MJ, Lankowski A, Haberer JE, Kembabazi A, Emenyonu N, Tsai AC, dkk. Rethinking the “pre” in pre-therapy counseling: no benefit of additional visits prior to therapy on adherence or viremia in Ugandans initiating ARVs. *PLoS One.* 2012;7(6):e39894.

82. Protopopescu C, Raffi F, Spire B, Hardel L, Michelet C, Cheneau C, dkk. Twelve-year mortality in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: the role of social vulnerability. The ANRS C08 APROCO-COPILOTE cohort. *Antivir Ther.* 2015;20:763-72.
83. Orrell C. Antiretroviral adherence in a resource-poor setting. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005;2:171-6.
84. Sodergard B, Hofer S, Halvarsson M, Sonnerborg A, Tully MP, Lindblad AK. A structural equation modeling approach to the concepts of adherence and readiness in antiretroviral treatment. *Patient Educ Couns.* 2007;67:108-16.
85. Mitchell SK, Kelly KJ, Potgieter FE, Moon MW. Assessing social preparedness for antiretroviral therapy in a generalized AIDS epidemic: a diffusion of innovations approach. *AIDS Behav.* 2009;13:76-84.
86. Koenig SP, Dorvil N, Devieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, dkk. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: a randomized unblinded trial. *PLoS Med.* 2017;14:e1002357.
87. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Masethothi P, Thaanyane T, Kamele M, dkk. Same day ART initiation versus clinic-based pre-ART assessment and counselling for individuals newly tested HIV-positive during community-based HIV testing in rural Lesotho - a randomized controlled trial (CASCADE trial). *BMC Public Health.* 2016;16:329.
88. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, dkk. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2016;13:e1002015.
89. Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, Katuramu R, Kampiire L, Wallenta J, dkk. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in Africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet HIV;*2016:e539-48.
90. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, dkk. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2018;32:17-23.
91. World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017.
92. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, dkk. The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected

- patients: a systematic review and meta-analysis. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14:560–70.
93. Yan S, Chen L, Wu W, Fu Z, Zhang H, Li Z, dkk. Early versus delayed antiretroviral therapy for HIV and tuberculosis co-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10:e0127645.
94. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A, dkk. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts < 200 cells/ μ L: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10:e0122587.
95. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, dkk. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32–9.
96. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, dkk. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–81.
97. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, dkk. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1532–8.
98. Department of Health and Human Services USA. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV- Initiation of antiretroviral therapy. 2017 Okt 17 [diakses tanggal 20 Februari 2018] Tersedia di:
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
99. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):441–6.
100. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, dkk. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8:e81355.
101. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, dkk. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa.

- N Engl J Med. 2015;373:808–22.
102. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, dkk. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795–807.
103. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, Technau K-G, Renner L, Judd A, dkk. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol.* 2017;46:453–65.
104. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, dkk. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008;359:2233–44.
105. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E, dkk. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS.* 2012;26:1685–90.
106. Azzoni L, Barbour R, Papasavvas E, Glencross DK, Stevens WS, Cotton MF, dkk. Early ART results in greater immune reconstitution benefits in HIV-infected infants: working with data missingness in a longitudinal dataset. *PLoS One.* 2015;10: e0145320.
107. Persaud D, Patel K, Karalius B, Rainwater-Lovett K, Ziemniak C, Ellis A, dkk. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr.* 2014;168:1138–46.
108. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, van der Lugt J, dkk. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:501–8.
109. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2017 Apr17 [diakses tanggal 20 Februari 2018] Tersedia di:
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines003454.pdf>
110. Patel K, Hernan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Van Dyke RB, dkk. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis.* 2008;46:507–15.

111. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, dkk. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2014;19:501–13.
112. Tang MW, Kanki PJ, Shafer RW. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:862–75.
113. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2018. 2018 Jan 31 [diakses tanggal 20 Februari 2018] Tersedia di: <http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf>
114. Matthews G V, Seaberg E, Dore GJ, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, dkk. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV co-infected individuals. *AIDS*. 2009;23:1707–15.
115. de Vries-Sluijs TR, Hansen B, Zaaijer H, Prins J, Pas S, Schutten M, dkk. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with HIV and HBV. *Gastroenterology*. 2010;139:1934–41.
116. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, dkk. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014;161:1–10.
117. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19214.
118. Smith C, Ryom L, Monforte A d'Arminio, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, dkk. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the DAD study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17 Suppl 3:19512.
119. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C, dkk. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:422–9.
120. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009;23:1971–5.

121. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Baldelli S, Fucile S, Castagnoli L, dkk. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*. 2013;8:e80242.
122. Moore R, Gallant J. Tenofovir and renal dysfunction in clinical practice. Dalam: Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. 2007 Apr 24. Los Angeles, USA.
123. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, dkk. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACT. *J Infect Dis*. 2011;203:1791–801.
124. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, dkk. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:963–72.
125. Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA. Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e68995.
126. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, dkk. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med*. 2006;7:255–60.
127. Aaron E, Kempf M-C, Criniti S, Tedaldi E, Gracely E, Warriner A, dkk. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication. *PLoS One*. 2010;5:e12617.
128. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1135–43.
129. Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, Shapiro DE, Hershov RC, French AL, dkk. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS*. 2010;24:109–14.
130. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;383:1474–82.
131. Hill AK, Back D, Pozniak A, Boffito M. The drug interaction between rifampicin and efavirenz is time-dependent: systematic review of 12 pharmacokinetic studies. Dalam: International AIDS Conference; 2014 Jul 20-25;Melbourne, Australia.
 132. Dooley KE, Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, dkk. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis*. 2015;211:197–205.
 133. PENPACT-1 Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, dkk. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:273–83.
 134. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS update 2016. Geneva: UNAIDS; 2016.
 135. Mulenga V, Musiime V, Kekitiinwa A, Cook AD, Abongomera G, Kenny J, dkk. Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:169–79.
 136. US Food & Drug Administration. VIREAD (Tenofovir Disoproxil Fumarate) tablets. 2001.
 137. Prasitsuebsai W, Puthanakit T, Apornpong T, Keadpuksa S, Bunupuradah T, Chuanjaroen T, dkk. Bone and renal safety at 96 weeks of TDF-containing in HIV-infected Thai children. Dalam: Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection; 2014 March 3-6. Boston, USA.
 138. Hall AM. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1011–23.
 139. Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3:e64-75.
 140. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, dkk. Adverse events associated with nevirapine and

- efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1403–12.
141. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev*. 2013;254:143–69.
142. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams EJ. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S137-46.
143. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, dkk. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*. 2010;363:1510–20.
144. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, dkk. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012;366:2380–9.
145. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis*. 2013;207 Suppl 2:S85-92.
146. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G, dkk. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1082–90.
147. Coovadia A, Abrams EJ, Strehlau R, Shiao S, Pinillos F, Martens L, dkk. Efavirenz-based antiretroviral therapy among nevirapine-exposed HIV-infected children in South Africa: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1808–17.
148. Pillay D, Albert J, Bertagnolio S, Boucher C, Brun-Vezinet F, Clotet B, dkk. Implications of HIV drug resistance on first- and second-line therapies in resource-limited settings: report from a workshop organized by the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antivir Ther*. 2013;18:831–6.
149. Gotte M, Arion D, Parniak MA, Wainberg MA. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *J Virol*. 2000;74:3579–85.
150. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, dkk. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006;20:711–8.

151. la Porte CJL, Colbers EPH, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, dkk. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1553–60.
152. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir q xc \in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3195–200.
153. World Health Organization. Paediatric ARV drug optimization 2. Geneva: World Health Organization; 2014.
154. Lazarus E, Nicol S, Frigati L, Penazzato M, Cotton MF, Centeno-Tablante E, dkk. Second- and third-line antiretroviral therapy for children and adolescents: a scoping review. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:492–9.
155. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, dkk. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med.* 2001;344:472–80.
156. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, dkk. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382:700–8.
157. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, Andrade A, Eron JJ, Gandhi RT, dkk. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2015;163:908–17.
158. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C. Nuke-sparing regimens for the long-term care of HIV infection. *AIDS Rev.* 2015;17:220–30.
159. Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, Sterrantino G, Cenderello G, De Socio G V, dkk. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. *BMC Infect Dis.* 2017;17:658.
160. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R, dkk. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS.* 2000;14:2857–67.

161. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, Hansen NI, Justice AC, D'Aquila R, dkk. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1147–54.
162. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, dkk. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS.* 2001;15:1181–3.
163. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy M V, Montaner JSG. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med.* 2003;139:810–6.
164. Rougemont M, Nchotu Ngang P, Stoll B, Delhumeau C, Hill A, Ciaffi L, dkk. Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naive HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). *HIV Med.* 2016;17:206–15.
165. Cohen CJ, Molina J-M, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, dkk. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS.* 2013;27:939–50.
166. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, dkk. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2014;28:989–97.
167. Raritan NJ. Prescribing information: Edurant (rilpivirine). Tibotec Therapeutics.
168. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64:74–8.
169. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas J-P, Dollfus C, dkk. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS.* 2008;22:289–99.
170. Miller WC, Powers KA, Smith MK, Cohen MS. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:459–64.
171. Mallett SK, Iokwundu C, Young T, Deeks J, Soares Weiser K, Al. E. A systematic review of initial viral load (VL) testing after ART initiation. *Enhanc Rev.* 2015.

172. Mellors JW, Munoz A, Giorgi J V, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, dkk. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126:946–54.
173. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, dkk. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002;360:119–29.
174. Girard P-M, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS.* 2013;27:2759–63.
175. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1746–8.
176. Chow EPF, Read TRH, Chen MY, Fehler G, Bradshaw CS, Fairley CK. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV Med.* 2015;16:196–200.
177. Ford N, Stinson K, Gale H, Mills EJ, Stevens W, Perez Gonzalez M, dkk. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2015;18:20061.
178. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6:e28570.
179. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, dkk. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8:e55747.
180. Havlir D V, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, dkk. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA.* 2001;286:171–9.
181. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Maartens G. Initiating co-trimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients in Africa: an evaluation of the provisional WHO/UNAIDS recommendations. *AIDS.* 2001;15:1143–8.
182. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J*

- Acquir Immune Defic Syndr. 2014;66:512–21.
183. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, dkk. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet*. 2010;375:1278–86.
 184. Chaiwarith R, Preparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4+ cell count <200 cells/mm³ but undetectable plasma HIV-1 RNA: an open-label randomized controlled trial. *AIDS Patient Care STDs*. 2013;27:71–6.
 185. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, dkk. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–9.
 186. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a257.
 187. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, dkk. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1469–75.
 188. Nachman S, Gona P, Dankner W, Weinberg A, Yogev R, Gershon A, dkk. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics*. 2005;115:e488-94.
 189. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker L-G, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One*. 2012;7:e34156.
 190. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;1:CD000171.

191. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, dkk. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365:11–20.
192. Ayele HT, van Mourik MSM, Bonten MJM. Effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis or death in persons with HIV: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:334.
193. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, dkk. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*. 2009;23:631–6.
194. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, dkk. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2007;21:1441–8.
195. Ayele HT, Mourik MSM van, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid prophylactic therapy for the prevention of tuberculosis in HIV infected adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2015;10:e0142290.
196. Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, Sun X, Moses A, Riviere C, dkk. Empirical tuberculosis therapy versus isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1198–209.
197. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, dkk. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:639–45.
198. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, edisi kedua. Geneva: World Health Organization; 2014.
199. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;8:CD006418.
200. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 67 tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.

201. TB CARE I. International standards for tuberculosis care, edisi ketiga. TB Care I: the Hague; 2014.
202. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision (updated December 2014). Geneva: World Health Organization; 2013.
203. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penanggulangan tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
204. Scott LE, Beylis N, Nicol M, Nkuna G, Molapo S, Berrie L, dkk. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for extrapulmonary tuberculosis specimens: establishing a laboratory testing algorithm for South Africa. *J Clin Microbiol.* 2014;52(6):1818–23.
205. World Health Organization. Prevention and drug resistant TB diagnosis treatment and care. Dala: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. h. 7–208.
206. Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, dkk. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993-2006. *Clin Infect Dis.* 2008;47:450–7.
207. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2016.
208. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:170–84.
209. World Health Organization. The Use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
210. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resistan obat. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
211. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 1:S5.
212. Wang XW, Pappoe F, Huang Y, Cheng XW, Xu DF, Wang H, dkk. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in children: a meta-analysis. *Clin Lab.* 2015;61:1775–85.
213. Zar HJ, Tannenbaum E, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction as a

- diagnostic tool for community-acquired pneumonia in infants and young children from a high HIV prevalence area. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:58–62.
214. Lahti E, Peltola V, Waris M, Virkki R, Rantakokko-Jalava K, Jalava J, dkk. Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64:252–7.
215. Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning AC, dkk. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5560–7.
216. Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis.* 2011;91:196–207.
217. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatr Rep.* 2011;3:e16.
218. van der Watt JJ, Harrison TB, Benatar M, Heckmann JM. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:722–8.
219. Ganiem AR, Parwati I, Wisaksana R, van der Zanden A, van de Beek D, Sturm P, dkk. The effect of HIV infection on adult meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. *AIDS.* 2009;23:2309–16.
220. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, dkk. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1291–302.
221. Day J, Imran D, Ganiem AR, Tjahjani N, Wahyuningsih R, Adawiyah R, dkk. CryptoDex: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial of adjunctive dexamethasone in HIV-infected adults with cryptococcal meningitis: study protocol for a randomised control trial. *Trials.* 2014;15:441.
222. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol.* 1996;27:839–47.
223. Loyse A, Wainwright H, Jarvis JN, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, dkk. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid

- pressure. *AIDS*. 2010;24:405–10.
224. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2:90–9.
225. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2004;72:99–118.
226. Panel on opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. 2018 Mei 29 [diakses tanggal 20 Juli 2018]. Tersedia di:
https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
227. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: World Health Organization; 2018.
228. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, dkk. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2173–82.
229. Chang LW, Phipps WT, Kennedy GE, Rutherford G. Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD004773.
230. Kaplan JE, Vallabhaneni S, Smith RM, Chideya-Chihota S, Chehab J, Park B. Cryptococcal antigen screening and early antifungal treatment to prevent cryptococcal meningitis: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68 Suppl 3:S331-9.
231. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, dkk. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997;337:15–21.
232. Larsen RA, Leal MA, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;113:183–7.
233. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P, dkk.

- A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1991;324:580-4.
234. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi A-BM, Kamali A, Cuc NTK, dkk. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2016;374:542-54.
235. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, dkk. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:137-42.
236. Nissapatorn V. Toxoplasmosis in HIV/AIDS: a living legacy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40:1158-78.
237. Terazawa A, Muljono R, Susanto L, Margono SS, Konishi E. High Toxoplasma antibody prevalence among inhabitants in Jakarta, Indonesia. *Jpn J Infect Dis.* 2003 Jun;56:107-9.
238. Jayawardena S, Singh S, Burzyantseva O, Clarke H. Cerebral toxoplasmosis in adult patients with HIV infection. *Hosp Physician.* 2008; 17-24.
239. San-Andres F-J, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, de Pedro I, dkk. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1177-85.
240. Miguel J, Champalimaud JL, Borges A, Choro M, Branco G, Doroana M, dkk. Cerebral toxoplasmosis in AIDS patients, CT and MRI images and differential diagnostic problems]. *Acta Med Port.* 1996;9:29-36.
241. Post MJ, Sheldon JJ, Hensley GT, Soila K, Tobias JA, Chan JC, dkk. Central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome: prospective correlation using CT, MR imaging, and pathologic studies. *Radiology.* 1986;158:141-8.
242. Dina TS. Primary central nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS. *Radiology.* 1991;179:823-8.
243. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, dkk. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1992;117:106-11.
244. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends,

- influence on opportunistic infections, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:267–73.
245. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS.* 1999;13:1647–51.
246. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;355:2217–8.
247. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, d'Arminio Monforte A, dkk. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* 2000;181:1635–42.
248. Miro JM, Lopez JC, Podzamczek D, Pena JM, Alberdi JC, Martinez E, dkk. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2006;43:79–89.
249. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, dkk. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med.* 1993;329:995–1000.
250. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22:268–75.
251. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, dkk. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* 1992;116:33–43.
252. Leport C, Raffi F, Matheron S, Katlama C, Regnier B, Saimot AG, dkk. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term

- continuous therapy. *Am J Med.* 1988;84:94–100.
253. Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for toxoplasma encephalitis are associated with better outcome. *J Infect Dis.* 1996;173: 1294–5.
254. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services USA; 2012.
255. Luft BJ, Conley F, Remington JS, Laverdiere M, Wagner KF, Levine JF, dkk. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet.* 1983;1:781–4.
256. Wong B, Gold JW, Brown AE, Lange M, Fried R, Grieco M, dkk. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med.* 1984;100:36–42.
257. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of Toxoplasma infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:414–8.
258. Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14:383–6.
259. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, Bernasconi E, Schiffer V, Schmid P, dkk. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:666–71.
260. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, dkk. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4:e5575.
261. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:289–99.
262. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol.* 2013;12:999–1010.
263. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.

264. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS One*. 2011;6:e20077.
265. Lawn SD. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert® MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:631-5.
266. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27:1255–73.
267. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2013.
268. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational ‘how-to’: practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2014.
269. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT, dkk. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351:1741–51.
270. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, dkk. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1581–93.
271. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, dkk. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27:421–46.
272. World Health Organization. WHO Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016.
273. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e263-70.
274. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 2015;64(RR-03):1–137.
275. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, dkk. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28:1366–79.
276. World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of

- Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization; 2016.
277. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1500–10.
278. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17:545–54.
279. Ellerbrock T V, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, dkk. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA.* 2000;283:1031–7.
280. World Health Organization. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. Geneva: Geneva: World Health Organization; 2014.
281. World Health Organization. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
284. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med.* 1996;125:577–87.
285. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg D V, Meredith TA, Kuppermann BD, dkk. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology.* 2004;111:2232–9.
286. Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia. Pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi sitomegalovirus pada HIV. Jakarta: Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia; 2016.
287. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, Gathe JJ, Goldstein J, Genta RM, dkk. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;23:76–81.
288. Sobrin L, Foster CS. Cytomegalovirus retinitis after one decade of HAART. *Int Ophthalmol Clin.* 2007;47:155–64.
289. Zurlo JJ, O'Neill D, Polis MA, Manischewitz J, Yarchoan R, Baseler M, dkk. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 1993;118:12–7.
290. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RWJ, Palmer AL,

- dkk. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303:1375–82.
291. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, dkk. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364:2111–8.
292. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25:151–69.
293. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*. 2008;14L4849-60.
294. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, dkk. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials*. 2009;10:143–52.
295. World Health Organization. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. Geneva: World Health Organization; 2014.
296. Kumar S, Mishra P, Warhekar S, Airen B, Jain D, Godha S. Oral health status and oromucosal lesions in patients living with HIV/AIDS in India : a comparative study. *AIDS Res Treat*. 2014;2014:480247.
297. Ceballos-salobreña A, Gaitán-cepeda LA, Ceballos-garcia L, Valle DL. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care STDs*. 2000;14:627–35.
298. Gaitan-Cepeda LA, Sanchez-Vargas O, Castillo N. Prevalence of oral candidiasis in HIV/AIDS children in highly active antiretroviral therapy – era . A literature analysis. *Int J STD AIDS*. 2014;26:625–632.
299. Salvatori O, Puri S, Tati S, Edgerton M. Innate immunity and saliva in *Candida albicans* – mediated oral diseases. *J Dent Res*. 2016;95:365–71.
300. Muzurovic S, Babajic E, Masic T, Smajic R, Selmanagic A. The relationship between oral hygiene and oral colonisation with *Candida* species. *Med Arch*. 2012;66:415–7.
301. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral candida infection and therapeutic strategies. *Front Microbiol*.

- 2015;6:1391.
302. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, dkk. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
303. Brasileiro CB, Abreu MHN, Mesquita RA. Critical review of topical management of oral hairy leukoplakia. *World J Clin Cases*. 2014;2:253-6.
304. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis*. 2006;12:254-70.
305. Arduino PG, Porter SR. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J oral Pathol Med*. 2008;37:107-21.
306. Birek C, Ficarra G. The diagnosis and management of oral herpes simplex infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8:181-8.
307. Woo S-B, Challacombe SJ. Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S12.e1-18.
308. Peters SM, Heinz MJ, Koslovsky DA, Yoon AJ, Philipone EM. Necrotizing ulcerative stomatitis as initial presentation of undiagnosed HIV infection: a case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2017;29:570-4.
309. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi malaria di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
310. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
311. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. edisi ketiga. Geneva: World Health Organization; 2015.
312. Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran diagnosis dan tatalaksana malaria. Jakarta: Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia; 2017.
313. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku saku penatalaksanaan kasus malaria. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
314. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN,

- Auperin A, dkk. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29:1306–10.
315. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, dkk. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593–601.
316. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, dkk. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27:919–27.
317. Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, dkk. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis*. 2012;205:185–93.
318. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, dkk. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1763–71.
319. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, dkk. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis*. 2013;208:1454–8.
320. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
321. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, dkk. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1–98.
322. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, dkk. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 2007;356:2614–21.
323. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, dkk. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30:1302–6.
324. Matthews G V, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, dkk. Characteristics of drug resistant HBV in an

- international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS*. 2006;20:863–70.
325. Avihingsanon A, Matthews G, Lewin S, Marks P, Sasadeusz J, Cooper D, dkk. Assessment of HBV flare in a randomized clinical trial in HIV/HBV coinfecting subjects initiating HBV-active antiretroviral therapy in Thailand. *AIDS Res Ther*. 2012;9:6.
326. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, dkk. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e68152.
327. Pessoa M, Gazzard B, Huang A, Al. E. Efficacy and safety of entecavir for chronic VHB in HIV/VHB coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1779–87.
328. Boyd A, Piroth L, Maylin S, Maynard-Muet M, Lebosse F, Bouix C, dkk. Intensification with pegylated interferon during treatment with tenofovir in HIV-hepatitis B virus co-infected patients. *J Viral Hepat*. 2016;23:1017–26.
329. Mialhes P, Maynard-Muet M, Lebosse F, Carrat F, Bouix C, Lascoux-Combe C, dkk. Role of a 48-week pegylated interferon therapy in hepatitis B e antigen positive HIV-co-infected patients on cART including tenofovir: EMVIPEG study. *J Hepatol*. 2014;61:761–9.
330. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, dkk. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160:369–79.
331. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, dkk. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014;59: 318–27.
332. Utama A, Tania NP, Dhenni R, Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, dkk. Genotype diversity of hepatitis C virus (HCV) in HCV-associated liver disease patients in Indonesia. *Liver Int*. 2010;30:1152–60.
333. Inoue Y, Sulaiman HA, Matsubayashi K, Julitasari, Iinuma K, Ansari A, dkk. Genotypic analysis of hepatitis C virus in blood donors in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62:92–8.
334. Ruta S, Cernescu C. Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*.

- 2015;21:10811–23.
335. Paraschiv S, Banica L, Nicolae I, Niculescu I, Abagiu A, Jipa R, dkk. Epidemic dispersion of HIV and HCV in a population of co-infected Romanian injecting drug users. *Plos One*. 2017;12:e0185866.
336. Durier N, Yuniastuti E, Ruxrungtham K, Kinh N V, Kamarulzaman A, Boettiger D, dkk. Chronic hepatitis C infection and liver disease in HIV-coinfected patients in Asia. *J Viral Hepat*. 2017;24:187–96.
337. Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, dkk. NIH consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150:104–10.
338. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420.
339. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:191–8.
340. Tural C, Galeras JA, Planas R, Coll S, Sirera G, Gimenez D, dkk. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)-mono-infected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2008;13:1047–55.
341. Dhillon R, Rossi S, Herrine SK. Pegylated interferon 2a and 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:789–96.
342. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, dkk. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med*. 2017;18:284–91.
343. Sadler MD, Agarwal K. Treatment of genotype 3 chronic hepatitis C virus infection. *Clin Med Insights Ther*. 2017;9:1179559X17694330.
344. Hezode C. Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: advantages and disadvantages in high- and low-income regions. *J Viral Hepat*. 2017;24:92–101.
345. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus nasional penatalaksanaan hepatitis C di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2014.
346. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet

- B, dkk. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:36–49.
347. US Department of Health and Human Services USA. Guide for HIV/AIDS clinical care. Rockville: Department of Health and Human Services; 2014.
348. Moss WS, Halsey N. Vaccination of human immunodeficiency virus-infected persons. Dalam: Stanley P, Walter O, Paul O, penyunting. *Vaccines*. edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. h. 1257–69.
349. Sukmana N, Winulyo EB, Yuniastuti E, Susanto AJ, Maria S. Vaksinasi pada *immunocompromised*. Pedoman imunisasi pada orang dewasa tahun 2012. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2012. Dalam: Djauzi S, Rengganis I, Sundoro J, Koesnoe S, Soegiarto G, Maria S, editor. Pedoman imunisasi pada orang dewasa 2017. Jakarta: Interna Publishing; 2017. h. 350-62.
350. Boudes P, Sobel A, Deforges L, Leblie E. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination and HIV infection. *JAMA*. 1989;262: 2386.
351. Centers for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:603–6.
352. Chitsike I, van Furth R. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report. *BMJ*. 1999;318:841-3.
353. Corre NL, Autran B. Vaccination in HIV-infected Individuals. *Future Virol*. 2012;7:85–102.
354. Njom Nlend AE, Nguwoh PS, Ngounouh CT, Tchidjou HK, Pieme CA, Otélé JM, dkk. HIV-infected or -exposed children exhibit lower immunogenicity to hepatitis B vaccine in Yaoundé, Cameroon: an appeal for revised policies in tropical settings? *PLoS One*. 2016;11:e0161714.
355. Diamant EP, Schechter C, Hodes DS, Peters VB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:877–8.
356. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, dkk.

- Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18:1161-5.
357. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, Batter V, Baende E, Nsa W, dkk. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 1):697-702.
358. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, dkk. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1996;334:1222-30.
359. Gibb D, Giacomelli A, Masters J, Spoulou V, Ruga E, Griffiths H, dkk. Persistence of antibody responses to Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugate vaccine in children with vertically acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1097-101.
360. Madhi SA, Petersen K, Khoosal M, Huebner RE, Mbelle N, Mothupi R, dkk. Reduced effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:315-21.
361. Arpadi SM, Back S, O'Brien J, Janoff EN. Antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children with human immunodeficiency virus infection given polyvalent pneumococcal vaccine. *J Pediatr*. 1994;125:77-9.
362. King JCJ, Vink PE, Farley JJ, Parks M, Smilie M, Madore D, dkk. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:192-6.
363. Madhi SA, Klugman KP, Kuwanda L, Cutland C, Kayhty H, Adrian P. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *J Infect Dis*. 2009;199:1168-76.
364. Sudjaritruk T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody responses to hepatitis A virus vaccination in thai hiv-infected children with immune recovery after antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:256-

- 9.
365. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS*. 1998;12:495–503.
366. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: a case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr*. 1993;39:219–23.
367. Hesselning AC, Schaaf HS, Hanekom WA, Beyers N, Cotton MF, Gie RP, dkk. Danish bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1226–33.
368. Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, dkk. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2006;42:548–58.
369. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:53–8.
370. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, Meyers T, Hu C-C, Reitz C, dkk. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23:1097–107.
371. Barbi M, Biffi MR, Binda S, Clerici-Schoeller M, Ferraris G, Luraschi C, dkk. Immunization in children with HIV seropositivity at birth: antibody response to polio vaccine and tetanus toxoid. *AIDS*. 1992;6:1465–9.
372. Gnanashanmugam D, Troy SB, Musingwini G, Huang C, Halpern MS, Stranix-Chibanda L, dkk. Immunologic response to oral polio vaccine in human immunodeficiency virus-infected and uninfected Zimbabwean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:176–80.
373. Troy SB, Musingwini G, Halpern MS, Huang C, Stranix-Chibanda L, Kouivaskaia D, dkk. Vaccine poliovirus shedding and immune response to oral polio vaccine in HIV-infected and -uninfected Zimbabwean infants. *J Infect Dis*. 2013;208:672–8.
374. Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and

- immunogenicity. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 1:S164-78.
375. Steele AD, Madhi SA, Louw CE, Bos P, Tumbo JM, Werner CM, dkk. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:125–30.
376. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, de la Morena M, Petru AM, Noroski LM, dkk. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010;362:314–9.
377. Taweessith W, Puthanakit T, Kowitdamrong E, Bunupuradah T, Wongngam W, Phasomsap C, dkk. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:320–4.
378. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O, dkk. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med.* 2013;10:e1001418.
379. Negin J, Barnighausen T, Lundgren JD, Mills EJ. Aging with HIV in Africa: the challenges of living longer. *AIDS.* 2012;26 Suppl 1:S1-5.
380. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E93.
381. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012;13:453–68.
382. Paisible A-L, Chang C-CH, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, dkk. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:209–16.
383. Cerrato E, Calcagno A, D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, dkk. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Hear.* 2015;2:e000174.
384. Zanni M V, Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:728–41.
385. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, dkk. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV:

- a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
386. Young J, Xiao Y, Moodie EEM, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E, dkk. Effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:413–21.
387. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, dkk. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:441–7.
388. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, dkk. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283–96.
389. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, dkk. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506–12.
390. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, dkk. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197:126–33.
391. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AIM, Visseren FLJ, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med*. 2016;17:289–97.
392. Nolte JEH, Neumann T, Manne JM, Lo J, Neumann A, Mostardt S, dkk. Cost-effectiveness analysis of coronary artery disease screening in HIV-infected men. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:972–9.
393. Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. *J R Soc Med*. 2012;105:348–56.
394. Begovac J, Dragovic G, Viskovic K, Kusic J, Perovic Mihanovic M, Lukas D, dkk. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J*. 2015;56:14–23.

395. Friis-Moller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, dkk. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:214–23.
396. World Health Organization. Package of essential non-communicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2010.
397. Suchindran S, Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open forum Infect Dis.* 2014;1:ofu076.
398. Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y, Clark R, Fatima K, Rahman M, dkk. Comparison of in-hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol.* 2012;110:1078–84.
399. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;115:1760–6.
400. Cohen MA, Goforth H, Lux JZ, Batista SM, Khalife S, Cozza KL, dkk. *Handbook of AIDS Psychiatry.* New York: Oxford University Press; 2011.
401. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 87 Tahun 2014 tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
402. Cohen MA, Chao D. Comprehensive psychosocial and psychiatric diagnosis consultation in persons with HIV and AIDS. Dalam: Cohen MA, Gorman JM, penyunting. *Comprehensive textbook of AIDS psychiatry*, edisi pertama. New York: Oxford University Press; 2008. h. 61–73.
403. Hidayat T, Iskandar S. Gangguan psikiatri pada penderita HIV. Dalam: *Buku panduan perawatan, dukungan & pengobatan komprehensif HIV-AIDS.* Bandung: Rumah Sakit Hasan Sadikin; 2012. h. 237–48.
404. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Do no harm—health, human rights and people who use drugs.* Geneva: UNAIDS; 2016.
405. Simoni JM, Safren SA, Manhart LE, Lyda K, Grossman CI, Rao D, dkk.

- Challenges in addressing depression in HIV research: assessment, cultural context, and methods. *AIDS Behav.* 2011;15:376–88.
406. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med.* 2010;40:225–37.
407. Wagner GJ, Goggin K, Remien RH, Rosen MI, Simoni J, Bangsberg DR, dkk. A closer look at depression and its relationship to HIV antiretroviral adherence. *Ann Behav Med.* 2011;42:352–60.
408. Gottesman II, Groome CS. HIV/AIDS risks as a consequence of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23(4):675–84.
409. Blank MB, Himelhoch S, Walkup J, Eisenberg MM. Treatment considerations for HIV-infected individuals with severe mental illness. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013 Dec;10(4):371–9.
410. Blumberg SJ, Dickey WC. Prevalence of HIV risk behaviors, risk perceptions, and testing among US adults with mental disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:77–9.
411. Carey MP, Carey KB, Kalichman SC. Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illnesses. *Clin Psychol Rev.* 1997;17:271–91.
412. Newville H, Haller DL. Relationship of axis II pathology to sex- and drug-related risk behaviors among patients in HIV primary care. *AIDS Care.* 2012;24:763–8.
413. Sipahimalani A, Masand PS. Use of risperidone in delirium: case reports. *Ann Clin Psychiatry.* 1997;9:105–7.
414. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998;39:422–30.
415. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2:10–2.
416. Leso L, Schwartz TL. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2002;43:61–2.
417. Brogan K, Lux J. Management of common psychiatric conditions in the HIV-positive population. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009;6:108–15.
418. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, dkk. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry.* 1996;153:231–7.

419. Holmes VF, Fernandez F, Levy JK. Psychostimulant response in AIDS-related complex patients. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:5-8.
420. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, Ferrando SJ. Modafinil treatment for fatigue in HIV+ patients: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1688-95.
421. Lyketsos CG, Hanson A, Fishman M, McHugh PR, Treisman GJ. Screening for psychiatric morbidity in a medical outpatient clinic for HIV infection: the need for a psychiatric presence. *Int J Psychiatry Med*. 1994;24:103-13.
422. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N, Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:60-5.
423. Rabkin JG, Wagner GJ, McElhiney MC, Rabkin R, Lin SH. Testosterone versus fluoxetine for depression and fatigue in HIV/AIDS: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:379-85.
424. Chander G, Himelhoch S, Moore RD. Substance abuse and psychiatric disorders in HIV-positive patients: epidemiology and impact on antiretroviral therapy. *Drugs*. 2006;66:769-89.
425. Mulder CL, Emmelkamp PM, Antoni MH, Mulder JW, Sandfort TG, de Vries MJ. Cognitive-behavioral and experiential group psychotherapy for HIV-infected homosexual men: a comparative study. *Psychosom Med*. 1994;56:423-31.
426. Sherman AC, Leszcz M, Mosier J, Burlingame GM, Cleary T, Ulman KH, dkk. Group interventions for patients with cancer and HIV disease: Part II. Effects on immune, endocrine, and disease outcomes at different phases of illness. *Int J Group Psychother*. 2004;54:203-33.
427. Stern T, Fricchione G, Cassem N, Jellinek M, Rosenbaum J, penyunting. Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry. Philadelphia: Mosby; 2004.
428. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, dkk. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002;17:377-81.
429. Hinkin CH, Barclay TR, Castellon SA, Levine AJ, Durvasula RS, Marion SD, dkk. Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS Behav*. 2007;11:185-94.
430. World Health Organization. Management of substance abuse:

- dependence syndrome. [diakses 2017 Jan 20]. Tersedia di:
www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/en/
431. Ellis RJ, Childers ME, Cherner M, Lazzaretto D, Letendre S, Grant I. Increased human immunodeficiency virus loads in active methamphetamine users are explained by reduced effectiveness of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003;188:1820–6.
432. Miguez MJ, Burbano X, Morales G, Shor-Posner G. Alcohol use and HIV infection in the HAART era. *Am Clin Lab.* 2001;20:20–3.
433. Kumar R, Perez-Casanova AE, Tirado G, Noel RJ, Torres C, Rodriguez I, dkk. Increased viral replication in simian immunodeficiency virus/simian-HIV-infected macaques with self-administering model of chronic alcohol consumption. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:386–90.
434. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, Cesar CC, Souza WV, Lacerda HR, Albuquerque M de FPM, dkk. Factors related to changes in CD4+ T-cell counts over time in patients living with HIV/AIDS: a multilevel analysis. *PLoS One.* 2014;9:e84276.
435. Ande A, McArthur C, Kumar A, Kumar S. Tobacco smoking effect on HIV-1 pathogenesis: role of cytochrome P450 isozymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9:1453–64.
436. Friedland G, Rainey P, Jatlow P. Pharmacokinetics of didanosine from encapsulated enteric coated bead formulation vs. chewable tablet formulation in patients on chronic metadon therapy. Dalam: *International AIDS Conference; 2002 July 7-12. Barcelona, Spanyol.*
437. World Health Organization. Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Geneva: World Health Organization; 2005.
438. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7:323–30.
439. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Nutrition assessment, counselling and support for adolescents and adults living with HIV - a programming guide. Geneva: UNAIDS; 2014.
440. World Health Organization. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS- report of a technical consultation. Geneva: World Health Organization; 2003.
441. Food and Agriculture Organization. Living well with HIV/AIDS - a

- manual on nutritional care and support for people living with HIV/AIDS. Roma: FAO; 2002.
442. Kosmiski L. Energy expenditure in HIV infection. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1677S–1682S.
443. Mahan LK, Raymond JL. *Krause's Food & the Nutrition Care Process.* Elsevier - Health Sciences Division; 2016. [diakses tanggal 2018 Jan 15] Tersedia di: <https://books.google.co.id/books?id=Ep39sgEACAAJ>
444. World Health Organization. *Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases.* Geneva: World Health Organization; 2000.
445. Forrester JE, Sztam KA. Micronutrients in HIV/AIDS: is there evidence to change the WHO 2003 recommendations? *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1683S–1689S.
446. Position of the American Dietetic Association and the Canadian Dietetic Association: nutrition intervention in the care of persons with human immunodeficiency virus infection. *J Am Diet Assoc.* 1994;94:1042–5.
447. Tang AM, Dong K, Deitchler M, Chung M, Maalouf-Manasseh Z, Tumilowicz A, dkk. Use of cut offs for mid-upper arm circumference (MUAC) as an indicator or predictor of nutritional and health related outcomes in adolescents and adults: a systematic review. Washington: FHI 360/FANTA; 2013.
448. Charney P, Malone A. *Academy of Nutrition and Dietetics pocket guide to nutrition assessment.* Academy of Nutrition & Dietetics; 2015. [diakses tanggal 2018 Jan 15] Tersedia di: <https://books.google.co.id/books?id=PpXbjwEACAAJ>
449. Beth M, Wolff J. *Nutrition focused physical exam pocket guide.* Academy of Nutrition & Dietetics; 2017. [diakses tanggal 2018 Jan 15] Tersedia di: <https://books.google.co.id/books?id=IlziswEACAAJ>
450. Earthman CP. Evaluation of nutrition assessment parameters in the presence of human immunodeficiency virus infection. *Nutr Clin Pract.* 2004;19:330–9.
451. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO child growthstandards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development.* Geneva: World Health Organization; 2006.
452. Hardon AP, Akurut D, Comoro C, Ekezie C, Irunde HF, Gerrits T, dkk. *Hunger, waiting time and transport costs: time to confront challenges*

- to ART adherence in Africa. *AIDS Care*. 2007;19:658–65.
453. Meera P. Epidemiology of chronic pain in HIV-infected individuals. Dalam: Merlin JS, Selwyn PA, Treisman GJ, penyunting. *Chronic pain and HIV: a practical approach*. New York: Wiley-Blackwell; 2016.
454. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the brief pain inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:129–38.
455. Krebs EE, Lorenz KA, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Sutherland JM, dkk. Development and initial validation of the PEG, a three-item scale assessing pain intensity and interference. *J Gen Intern Med*. 2009;24:733–8.
456. Barroso J, Leserman J, Harmon JL, Hammill B, Pence BW. Fatigue in HIV-infected people: a three-year observational study. *J Pain Symptom Manag*. 2015;50:69–79.
457. Pence BW, Barroso J, Harmon JL, Leserman J, Salahuddin N, Hammill BG. Chronicity and remission of fatigue in patients with established HIV infection. *AIDS Patient Care STDs*. 2009;23:239–44.
458. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, Wagener MN, van Duijn M, Fischer S, dkk. Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24:1387–405.
459. Barroso J, Hammill BG, Leserman J, Salahuddin N, Harmon JL, Pence BW. Physiological and psychosocial factors that predict HIV-related fatigue. *AIDS Behav*. 2010;14:1415–27.
460. Payne BAI, Hateley CL, Ong ELC, Premchand N, Schmid ML, Schwab U, dkk. HIV-associated fatigue in the era of highly active antiretroviral therapy: novel biological mechanisms? *HIV Med*. 2013;14:247–51.
461. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R. Treatment of HIV-related fatigue with armodafinil: a placebo-controlled randomized trial. *Psychosomatics*. 2011;52:328–36.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

