

Faktor Prediktor Kegagalan Virologis pada Pasien HIV yang Mendapat Terapi ARV Lini Pertama dengan Kepatuhan Berobat Baik

Predictors of Virological Failure in HIV Patients Receiving First Line Antiretroviral Therapy with Good Adherence

Farid Kurniawan¹, Samsuridjal Djauzi², Evy Yuniastuti², Pringgogidgo Nugroho³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

³Divisi Ginjal Hipertensi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Farid Kurniawan, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: faridkurniawan.dr@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pada negara dengan keterbatasan sumber daya, pengukuran *viral load* (VL) sebagai prediktor efektivitas terapi antiretroviral (ARV) tidak selalu mudah untuk diakses oleh pasien HIV yang mendapat terapi ARV. Pada penelitian-penelitian sebelumnya, kepatuhan berobat (*adherens*) diketahui merupakan faktor penting terhadap supresi VL HIV. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor prediktor kegagalan virologis pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama sesuai paduan ARV terbaru dengan kepatuhan berobat yang baik di Indonesia.

Metode. Studi kohort retrospektif dilakukan pada pasien HIV rawat jalan dewasa di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta yang memulai terapi ARV lini pertama selama periode Januari 2011-Juni 2014. Pasien HIV dengan kepatuhan berobat baik yang mempunyai data VL 6-9 bulan setelah mulai terapi ARV dimasukkan sebagai subjek penelitian. Kegagalan virologis dinyatakan sebagai nilai VL ≥ 400 kopi/mL setelah minimal 6 bulan terapi ARV dengan kepatuhan berobat baik. Usia awal terapi ARV, faktor risiko penularan HIV, stadium klinis HIV menurut *World Health Organization* (WHO), koinfeksi HIV-TB, jumlah CD4 awal terapi, peningkatan jumlah CD4, kadar hemoglobin dan indeks massa tubuh awal terapi, perubahan berat badan selama terapi, dan basis paduan terapi ARV merupakan variabel yang diteliti pada penelitian ini.

Hasil. Terdapat 197 pasien sebagai subjek penelitian ini. Kegagalan virologis ditemukan pada 21 pasien (10,7%). Peningkatan CD4 < 50 sel/mm³ setelah minimal 6 bulan terapi merupakan prediktor kegagalan virologis ($p = 0,003$; OR 5,802, 95% CI= 1,842-18,270). Terdapat peningkatan risiko kegagalan virologis pada pasien dengan terapi ARV berbasis NVP pada saat VL diperiksa, namun tidak bermakna secara statistik ($p = 0,060$; OR 2,756; 95% CI= 0,958-7,924).

Simpulan. Peningkatan CD4 < 50 sel/mm³ setelah minimal 6 bulan terapi dapat memprediksi kegagalan virologis pada pasien yang mendapat terapi ARV lini pertama dengan kepatuhan berobat yang baik.

Kata Kunci: kegagalan virologis, terapi ARV lini pertama, viral load

ABSTRACT

Introduction. Antiretroviral therapy (ART) effectively suppress HIV replication. Viral load (VL) measurement is better predictor than clinical or immunological criteria to evaluate success or failure of ART. However, in country with limited resources, viral load measurement is not easily accessible by HIV patients receiving ART. Therefore, it is necessary to know which factors that can predict virological failure. In previous studies, adherence was an important factor for suppression of HIV viral load. This study is aimed to know predictors of virological failure in HIV patients receiving recent first line ART regimen with good adherence in Indonesia.

Methods. A retrospective cohort study was conducted among adult HIV patients in Out-patient Clinic of Cipto Mangunkusumo Hospital that started ART during periode of January 2011-June 2014. HIV patients with good adherence that had viral load data 6-9 months after initiation of ART were included in this study. Virological failure was defined as viral load ≥ 400 copies/mL after minimum of 6 months therapy with good adherence. Age at starting ART, risk factor for HIV infection, HIV clinical stage, HIV-TB co-infection, baseline CD4 value, CD4 count increase, baseline hemoglobin level and body mass index,

weight changes during therapy, and ART based regimen were analyzed in this study.

Results. A total of 197 patients were included in this study. Virological failure was found in 21 patients (10,7%). CD4 increase <50 cell/mm³ after minimum 6 months of ART was predictor of virological failure ($p = 0,003$; OR 5,802, 95%CI 1,842-18,270).

Conclusion. CD4 increase <50 cell/mm³ after minimum 6 months therapy can predict virological failure in HIV patients receiving first line ART with good adherence.

Keywords: First line ART, virological failure, viral load

PENDAHULUAN

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia hingga saat ini. Terapi antiretroviral (ARV) terbukti secara efektif dapat menekan replikasi HIV di dalam sel CD4. Peningkatan akses terhadap terapi ARV berkontribusi pada kecenderungan global menurunnya morbiditas dan mortalitas terkait HIV. Kematian terkait AIDS diketahui menurun sebesar 30% dari 2,3 juta di tahun 2006 menjadi 1,6 juta pasien di tahun 2012.^{1,2}

Dibalik keberhasilan terapi ARV, terdapat sebagian kecil pasien HIV yang gagal mencapai respons memuaskan terhadap terapi ARV. Penghitungan plasma HIV-RNA (*viral load*, VL) setelah 6 bulan terapi adalah baku emas yang digunakan untuk menilai kesuksesan atau kegagalan terapi ARV.³ Parameter ini dinilai dapat lebih awal dan akurat menentukan indikasi adanya kegagalan terapi dibandingkan parameter imunologis atau klinis, sehingga dapat menurunkan kejadian akumulasi mutasi resistensi obat dan pada akhirnya memperbaiki keluaran klinis.³

Pasien HIV yang tidak dapat mencapai respons virologis yang diharapkan setelah mendapat terapi ARV selama minimal 6 bulan dengan tingkat kepatuhan baik dikatakan mengalami kegagalan virologis (*virological failure*).³ Pada daerah atau negara dengan sumber daya terbatas, pemeriksaan VL tidak selalu mudah diakses, sehingga perlu diketahui faktor-faktor sederhana yang dapat memprediksi kegagalan virologis. Berbagai penelitian sebelumnya yang menganalisis faktor prediktor kegagalan virologis pada pasien yang mendapat terapi ARV lini pertama menunjukkan hasil yang berbeda-beda, kecuali pada faktor kepatuhan berobat.^{6-8,10,11,13,20} Adherens yang buruk cukup konsisten ditemukan sebagai faktor prediktor kegagalan virologis, termasuk pada penelitian yang dilakukan di Bandung pada tahun 2013 oleh Fibrani, dkk.⁸ yang mendapatkan angka kegagalan virologis sebesar 9,1% untuk paduan ARV lini pertama yang masih berbasis stavudin atau zidovudin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor prediktor kegagalan virologis pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama sesuai paduan ARV terbaru dengan kepatuhan berobat yang baik di Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang dilakukan pada pasien HIV rawat jalan dewasa berusia ≥ 18 tahun yang berobat di Poliklinik Rawat Jalan Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) yang memulai terapi ARV lini pertama selama periode Januari 2011-Juni 2014. Data klinik dan laboratorium diambil dari rekam medis. Pasien HIV yang mempunyai data VL 6-9 bulan setelah mulai terapi ARV dengan adherens baik dimasukkan sebagai subjek penelitian.

Kepatuhan berobat dikatakan baik apabila pasien datang secara rutin untuk kunjungan klinik dengan interval dua minggu sampai satu bulan untuk mengambil obat dan tidak terdapat periode tidak minum obat yang tercantum dalam rekam medis, selama 6-9 bulan terapi sebelum pengukuran VL. Kegagalan virologis dinyatakan sebagai jumlah *viral load* ≥ 400 kopi/mL setelah minimal 6 bulan terapi ARV dengan kepatuhan berobat baik.³ Paduan ARV pada penelitian ini terdiri dari: 1) dua *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) yaitu salah satu dari Tenofovir (TDF)/ Zidovudin (AZT)/Stavudin (d4T) dan Lamivudin (3TC); dan 2) satu *Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) yaitu Nevirapin (NVP) atau Efavirenz (EFV).

Usia saat mulai terapi ARV, faktor risiko penularan HIV, stadium klinis awal HIV, koinfeksi HIV-TB, nilai CD4 awal, peningkatan nilai CD4, kadar hemoglobin dan indeks massa tubuh, perubahan berat badan selama terapi, dan paduan terapi ARV adalah variabel-variabel yang diuji dalam penelitian ini. Analisis dilakukan untuk mengetahui hubungan antara faktor-faktor dan kegagalan virologis. Dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik pada semua variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ dari hasil analisis bivariat. Analisis dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 21.0.

HASIL

Dari 197 subjek penelitian, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (68,5%) dengan median usia saat memulai ARV 32 tahun (rentang 18-61 tahun). Faktor risiko penularan HIV sebagian besar berasal dari hubungan heteroseksual (55,3%). Sebagian besar subjek (71,5%) memulai terapi ARV lini pertama pada stadium klinis

lanjut (stadium klinis 3 dan 4 WHO) dan koinfeksi HIV-TB ditemukan pada 40,1% subjek. Median CD4, kadar hemoglobin, dan indeks massa tubuh di awal pengobatan masing-masing secara berturut-turut adalah 72 (rentang 2-571) sel/mm³, 12,3 (rentang 8,0-17,0) gram/dL, dan 20,96 (rentang 13,18-37,22) kg/m². Karakteristik subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Sebanyak 21 pasien mengalami kegagalan virologis setelah minimal 6 bulan terapi ARV. Dari hasil analisis bivariat, hanya satu variabel yaitu peningkatan nilai CD4 setelah inisiasi ARV yang bermakna secara statistik sebagai prediktor kegagalan virologis ($p=0,005$) (Tabel 2). Terdapat 4 faktor dengan nilai $p < 0,25$ yang dimasukkan dalam analisis multivariat. Hasil analisis bivariat dan multivariat disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N = 197
Usia saat mulai ARV (tahun), median (rentang)	32 (18 – 61)
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	135 (68,5%)
Hemoglobin (gram/dL), median (rentang)	12,30 (8,0-17,0)
Indeks massa tubuh (kg/m ²), median (rentang)	20,96 (13,18 – 37,22)
CD4 awal (sel/mm ³), median (rentang)	72 (2-571)
Stadium klinis lanjut (3 and 4 menurut klasifikasi WHO) saat mulai ARV, n (%)	141 (71,5%)
Koinfeksi HIV-TB, n (%)	79 (40,1%)
Peningkatan berat badan setelah 6 bulan ARV	136 (69,0%)
Peningkatan CD4 setelah 6 bulan ARV, n (%)	
<50 sel/mm ³	27 (13,7%)
≥50 sel/mm ³	153 (77,7%)
Tidak ada data	17 (8,6%)
Faktor risiko penularan HIV, n (%)	
Heteroseksual	109 (55,3%)
Pengguna narkoba suntik (penasun)	33 (16,8%)
Homo/biseksual	33 (16,8%)
Lain-lain (tato, transfusi darah, tertusuk jarum)	5 (2,5%)
Tidak ada data	17 (8,6%)
Paduan ARV awal, n (%)	
TDF+3TC+NVP	10 (5,1%) / 18 (9,1%)
TDF+3TC+EFV	36 (18,3%) / 54 (27,4%)
AZT+3TC+NVP	68 (34,5%) / 38 (19,3%)
AZT+3TC+EFV	52 (26,4%) / 53 (26,9%)
d4T+3TC+NVP	11 (5,6%) / 11 (5,6%)
d4T+3TC+EFV	20 (10,2%) / 23 (11,7%)

Tabel 2. Hasil analisis bivariat dan multivariat prediktor kegagalan virologis

Variabel	Frekuensi		RR (IK95%)	p	OR (IK95%)	p
	Gagal virologis n (%)	Tidak Gagal virologis n (%)				
Usia memulai ARV	30,76	33,31		0,136		
Kadar hemoglobin	11,80	12,37		0,255		
Indeks massa tubuh	21,79	21,08		0,507		
Perubahan berat badan (n=184) turun/tidak berubah naik	4 (8,5) 17 (12,6)	43 (91,5) 118 (87,4)		0,625		
Faktor risiko (n=180)				0,332		
Penasun	5 (15,2)	28 (84,8)	1,713 (0,656-4,474)			
Non-Penasun	13 (8,8)	134 (91,2)				
Koinfeksi HIV-TB (n=197)						
Ya	11 (13,9)	68 (86,1)	1,643 (0,733-3,684)	0,327		
Tidak	10 (8,5)	108 (91,5)				
Stadium klinis HIV (n=197)						
Stadium lanjut (3&4)	18 (12,8)	123 (87,2)	2,383 (0,730-7,774)	0,206		
Stadium awal (1&2)	3 (6,0)	53 (94,6)				
Kategori CD4 awal (n=194)						
<50 sel/mm ³	9 (12,0)	66 (88,0)	1,190 (0,527-2,687)	0,856		
≥50 sel/mm ³	12 (10,1)	107 (89,9)				

Variabel	Frekuensi		RR (IK95%)	P	OR (IK95%)	P
	Gagal virologis n (%)	Tidak Gagal virologis n (%)				
Peningkatan CD4 setelah minimal 6 bulan terapi (n=181)						
<50 sel/mm ³	7 (25,9)	20 (74,1)	3,993 (1,664-9,578)	0,005	5,577 (1,843-16,879)	0,002
≥50 sel/mm ³	10 (6,5)	144 (93,5)				
Paduan NRTI (n=197)						
Tenofovir	7 (15,2)	39 (84,8)	1,641 (0,705-3,821)	0,278		
Zidovudin atau Stavudin	14 (9,3)	137 (90,7)				
Paduan NNRTI (n=197)				0,639		
Nevirapin	11 (12,4)	78 (87,6)	1,335 (0,594-2,998)			
Efavirenz	10 (9,3)	98 (90,7)				
Paduan NRTI selama pengukuran VL (n=197)						
Tenofovir	9 (12,5)	63 (87,5)	1,302 (0,577-2,939)	0,693		
Zidovudin atau Stavudin	12 (9,6)	113 (90,4)				
Paduan NNRTI selama pengukuran VL (n=197)				0,102		
Nevirapin	11 (16,4)	56 (83,6)	2,134 (0,955-4,769)			
Efavirenz	10 (7,7)	120 (92,3)				

DISKUSI

Berdasarkan studi literatur, belum ditemukan penelitian yang serupa dengan penelitian ini di Indonesia. Sehingga, penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang melaporkan faktor prediktor kegagalan virologis pada pasien yang mendapat terapi ARV lini pertama dengan kepatuhan berobat yang baik. Temuan pada penelitian ini menunjukkan bahwa diantara 197 pasien HIV yang mendapat paduan terapi ARV lini pertama terbaru dengan kepatuhan berobat baik, sebanyak 21 subjek (10,7%) mengalami kegagalan virologis (*viral load* ≥400 kopi/mL).

Terdapat dua penelitian sebelumnya di Indonesia yang berkaitan dengan kegagalan virologis pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama. Penelitian oleh Kusumaningrum, dkk.¹⁵ di Unit Pelayanan Terpadu (UPT)-HIV RSCM pada bulan September 2013-Maret 2014 mendapatkan angka proporsi kegagalan virologis sebesar 27,5%. Hasil penelitian tersebut lebih tinggi dari penelitian ini karena studi yang dilakukan oleh Kusumaningrum, dkk.¹⁵ menggunakan kriteria yang lebih rendah untuk kegagalan virologis (VL ≥200 kopi/mL). Penelitian yang dilakukan oleh Fibriani, dkk.⁸ pada tahun 2007-2010 dengan batasan nilai VL yang sama (400 kopi/mL) mendapatkan angka kegagalan virologis yang tidak jauh berbeda (9,1%). Akan tetapi, penelitian oleh Fibriani, dkk.⁸ tersebut juga memasukkan pasien dengan kepatuhan berobat kurang. Jika studi tersebut terbatas pada pasien dengan kepatuhan berobat baik, maka angka kegagalan virologis yang didapat akan lebih kecil. Beberapa penelitian lain di berbagai negara mendapatkan angka kegagalan virologis yang bervariasi, mulai dari 9,6-

41,3% dan semua penelitian tersebut memasukkan pasien dengan kepatuhan berobat kurang.^{10,16}

Penelitian kami menunjukkan bahwa peningkatan CD4 kurang dari 50 sel/mm³ merupakan prediktor kegagalan virologis. Pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama dengan adherens baik dan mengalami peningkatan CD4 <50 sel/mm³ setelah 6 bulan terapi memiliki risiko 5,7 kali mengalami kegagalan virologis dibanding pasien HIV dengan peningkatan CD4 >50 sel/mm³. Dari beberapa penelitian sebelumnya yang menguji nilai CD4 sebagai prediktor kegagalan virologis, hanya hasil penelitian yang dilakukan oleh Tran, dkk.¹³ yang menunjukkan bahwa nilai CD4 awal <50 sel/mm³ dan kegagalan imunologis merupakan prediktor kegagalan virologis. Pada banyak penelitian, kegagalan imunologis tidak dianggap sebagai prediktor kegagalan virologis yang baik karena memiliki sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif yang rendah.²³⁻³¹ Dengan hanya menggunakan kegagalan imunologis sebagai prediktor kegagalan virologis, maka akan terdapat sejumlah besar pasien yang tidak perlu mengganti pengobatan ARV ke paduan terapi lini dua yang mahal dan memiliki efek samping yang lebih besar.

Pada studi ini, peningkatan CD4 sebesar 50 sel/mm³ dianggap sebagai peningkatan yang cukup setelah minimal 6 bulan mendapat terapi ARV dan menggambarkan supresi *viral load* yang adekuat. Namun demikian, hasil penelitian ini harus diinterpretasikan secara hati-hati karena tidak semua pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama telah menjalani pemeriksaan *viral load* sebelumnya. Terdapat kemungkinan bahwa beberapa

pasien dalam penelitian ini diduga telah mengalami kegagalan imunologis sebelum pemeriksaan *viral load*. Hal tersebut dapat menjadi bias seleksi dalam studi ini.

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan. Pertama, berkaitan dengan ukuran sampel yang kecil dan sedikitnya jumlah pasien yang mengalami kegagalan virologis. Kedua, terdapat bias seleksi terhadap pasien yang dimasukkan ke dalam studi ini, yaitu terdapat kemungkinan bahwa sebagian besar pasien yang menjalani pemeriksaan *viral load* diduga mengalami kegagalan sebelumnya. Ketiga, subjek dalam penelitian ini hanya yang terdapat di RSCM, sehingga belum diketahui apakah hasil penelitian ini dapat digeneralisasi untuk seluruh pasien Indonesia.

SIMPULAN

Peningkatan CD4 <50 sel/mm³ adalah prediktor independen kegagalan virologis pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama dengan kepatuhan berobat baik. Studi lain dengan ukuran sampel yang lebih besar, kriteria subjek yang lebih baik, dan bersifat multisenter perlu dilakukan di Indonesia untuk memperkuat hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- UNAIDS. Global report : UNAIDS report on global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2013. p46-59.
- World Health Organization (WHO). Global update on HIV treatment 2013: results, impact, and opportunities. Geneva: WHO; 2013.
- World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2013.
- Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RKM, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(3):324–8.
- Parianti JJ, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, Verdon R. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with Nevirapine or Efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(13):1311–6.
- Anude CJ, Eze E, Onyegbutulem HC, Charurat M, Etiebet M, Ajayi S, et al. Immuno-virologic outcomes and immuno-virologic discordance among adults alive and on anti-retroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2013;13:113.
- Hassan AS, Nabwera HM, Mwaringa SM, Obonyo CA, Sanders EJ, Wit TFR De, et al. HIV-1 virologic failure and acquired drug resistance among first-line antiretroviral experienced adults at a rural HIV clinic in coastal Kenya : a cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. 2014;11(9):1–12.
- Fibriani A, Wisaksana R, Indrati A, Hartantri Y, van de Vijver D, Schutten M, et al. Virological failure and drug resistance during first line anti-retroviral in Indonesia. *J Med Virol*. 2013;85:1394–401.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
- Khienprasit N, Chaiwarith R, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Incidence and risk factors of antiretroviral treatment failure in treatment-naïve HIV-infected patients at Chiang Mai University Hospital, Thailand. *AIDS Res Ther*. 2011;8(1):42–9.
- Meriki HD, Tufon K, Afegenwi MH, Nyindem B, Atanga PN, Anong DN, et al. Immuno-haematologic and virologic responses and predictors of virologic failure in HIV-1 infected adults on first-line antiretroviral therapy in Cameroon. *Infect Dis Poverty*. 2014;3(5):1–11.
- Liu E, Spiegelman D, Semu H, Hawkins C, Chalamilla G, Aveika A, et al. Nutritional status and mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Tanzania. *J Infect Dis*. 2011;204(282):282–90.
- Tran DA, Wilson DP, Shakeshaft A, Ngo AD, Doran C, Zhang L. Determinants of virological failure after 1 year's antiretroviral therapy in Vietnamese people with HIV: findings from a retrospective cohort of 13 outpatient clinics in six provinces. *Sex Transm Infect*. 2014;90(7):538–44.
- Shearer K, Brennan AT, Maskew M, Long L, Berhanu R, Sanne I, et al. The relation between efavirenz versus nevirapine and virologic failure in Johannesburg, South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19065.
- Kusumaningrum A, Bela B, Ibrahim F, Yuniastuti E. Mutasi genetik dan resistensi obat HIV (HIVDR) pada pasien terinfeksi HIV-1 gagal terapi setelah mendapat enam bulan terapi antiretrovirus di RSUPN Ciptomangunkusumo periode September 2013–Maret 2014 [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014.
- Liegeois F, Vella C, Eymard-Duvernay S, Sica J, Makosso L, Mongo AD, et al. Virological failure rates and HIV-1 drug resistance patterns in patients on first-line antiretroviral treatment in semirural and rural Gabon. *J Intern AIDS Soc*. 2012;15(17985):1–8.
- Kumar RS. Immunovirological discordance in HIV. *Medicine Update*. 2012;22:89–93.
- Zhou J, Sirisanthana T, Kiertiburanakul S, Chen Y-M a, Han N, Lim PL, et al. Trends in CD4 counts in HIV-infected patients with HIV viral load monitoring while on combination antiretroviral treatment: results from The TREAT Asia HIV Observational Database. *BMC Infect Dis*. 2010;10:361–70.
- Gilson R, Man SL, Copas A., Rider A., Forsyth S, Hill T, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med*. 2010;11:152–60.
- Bello EJM, Correia AF, Marins JRP, Merchan-Hamann E, Kanzaki LIB. Predictors of virologic failure in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy in Brasília, Brazil during 2002–2008. *Drug Target Insights*. 2011;5:33–41.
- Database SHDR. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations [Internet]. Stanford: Stanford HIV Drug Resistance Database; 2013 [cited 2014 May 31]. Available from: <http://hivdb.stanford.edu/>
- Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson V, Paredes R, Pillay D, et al. 2014 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2014;22:642–50.
- Labhardt ND, Lejone T, Setoko M, Poka M, Ehmer J, Pfeiffer K, et al. A clinical prediction score in addition to WHO criteria for antiretroviral treatment failure in resource-limited settings—experience from Lesotho. *PLoS One*. 2012;7(10):e47937.
- Davies M-A, Boule A, Eley B, Moultrie H, Technau K, Rabie H, et al. Accuracy of immunological criteria for identifying virological failure in children on antiretroviral therapy-the leDEA Southern Africa Collaboration. *Trop Med Int Health*. 2011;16(11):1367–71.
- Keiser O, MacPhail P, Boule A, Wood R, Schechter M, Dabis F, et al. Accuracy of WHO CD4 cell count criteria for virological failure of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2009;14(10):1220–5.
- Van Oosterhout JGG, Brown L, Weigel R, Kumwenda JJ, Mzinganjira D, Saikila N, et al. Diagnosis of antiretroviral therapy failure in Malawi: poor performance of clinical and immunological WHO criteria. *Trop Med Int Health*. 2009;14(8):856–61.
- Ferreira C, Yun O, Eisenberg N, Alonso E, Khamadi AS, Mwau M, et al. Evaluation of clinical and immunological markers for predicting virological failure in a HIV/AIDS treatment cohort in Busia, Kenya. *PLoS One*. 2012;7(11):e49834.
- Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, Eisen G, Rao T, Sankalé J-L, et al. Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1283–90.
- Kantor R, Diero L, Delong A, Kamle L, Muyonga S, Mambo F, et al. Misclassification of first-line antiretroviral treatment failure based on immunological monitoring of HIV infection in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):454–62.

30. Jourdain G, Le Cœur S, Ngo-Giang-Huong N, Traisathit P, Cressey TR, Fregonese F, et al. Switching HIV treatment in adults based on CD4 count versus viral load monitoring: a randomized, non-inferiority trial in Thailand. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001494.
31. Badri M, Lawn SD, Wood R. Utility of CD4 cell counts for early prediction of virological failure during antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *BMC Infect Dis.* 2008;8:89.