

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Rejimen KDT-ARV Terbaru dengan *Dolutegravir*

Maria Cecilia Gritce Widjaja

RSUD Teluk Wondama, Wasior, Papua Barat, Indonesia

ABSTRAK

Terapi HIV/AIDS terus mengalami perkembangan. Rejimen ARV terbaru saat ini menggunakan *dolutegravir* dalam rejimen KDT-ARV berupa KDT-TLD, yang berisi 2NRTI + INSTI. Rejimen baru ini diteliti mampu menekan jumlah virus lebih cepat, mengurangi efek neuropsikiatri, dan mengurangi resistensi pada rejimen sebelumnya yang menggunakan *efavirenz*. Inisiasi ARV juga disarankan sedini mungkin (jika belum ada infeksi oportunistik), agar dapat meningkatkan harapan hidup, menurunkan insiden infeksi oportunistik, dan mencegah transmisi virus HIV.

Kata kunci: Dolutegravir, HIV, inisiasi, resistensi**ABSTRACT**

HIV/AIDS therapy continues to develop over time. The current ARV regimen uses dolutegravir in ARV-FDC regimen in the form of a TLD-FDC containing 2NRTI + INSTI. This new regimen was intended to suppress viral load more rapidly, reduce neuropsychiatric effects and reduce resistance to previous regimens using efavirenz. ARV initiation is also recommended as early as possible (if there is no opportunistic infection) to increase life expectancy, reduce the incidence of opportunistic infections, and prevent transmission of HIV. **Maria Cecilia Gritce Widjaja. ARV-FDC regimen with Dolutegravir**

Keywords: Dolutegravir, HIV, initiation, resistance

Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

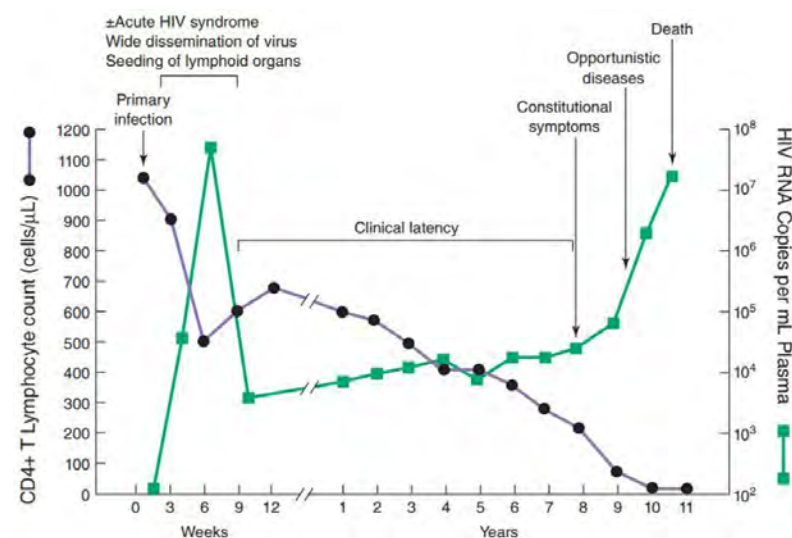
PENDAHULUAN

HIV/AIDS (*Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome*) masih menjadi masalah global, dengan jumlah kasus yang meningkat setiap tahun. Menurut UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) jumlah penderita ODHA (orang dengan HIV/AIDS) hingga tahun 2020 mencapai 37,7 juta orang, dengan kasus baru mencapai 1,5 juta orang dan 680 orang meninggal karena AIDS.¹ Di tahun 2020, diperkirakan sekitar 10,2 juta tidak mendapat terapi ARV (antiretroviral), 4,1 juta karena tidak mengetahui status positif HIV dan 6,1 juta mengetahui status positif HIV namun tidak mendapat terapi ARV.¹ Masih menjadi tugas bagi pemerintah dan tenaga kesehatan di seluruh dunia untuk terus bekerjasama demi tercapainya target 90-90-90; meliputi 90% orang dengan HIV mengetahui statusnya, 90% orang yang mengetahui statusnya mendapat pengobatan, dan 90% yang sedang dalam pengobatan memperoleh penurunan VL (*viral*

loads).^{1,2}**TAHAPAN INFEKSI HIV**

Dalam tubuh ODHA, partikel virus bergabung

dengan DNA sel, sehingga satu kali seseorang terinfeksi HIV, seumur hidup ia akan terinfeksi. Dari semua orang yang terinfeksi, 40% berkembang menuju ke tahapan AIDS pada

Gambar 1. Perjalanan khas ODHA.³**Alamat Korespondensi** email: mcgrit1911@gmail.com

3 tahun pertama, 50% berkembang masuk tahap AIDS sesudah 10 tahun, dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS, dan kemudian meninggal.⁴

Infeksi HIV tidak akan langsung memperlihatkan tanda atau gejala tertentu. Pada infeksi akut, yaitu 3-6 minggu setelah terinfeksi, gejala adalah demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk. Setelah infeksi akut, dimulailah infeksi HIV asimtomatik (masa laten) yang berlangsung 8-10 tahun (*typical progressors*). Ada sekitar 40% kasus dengan *rapid progressors*, yaitu dalam 3 tahun berlanjut menjadi AIDS. Ada pula kelompok *longterm progressors* hingga 10-15 tahun, yang sangat jarang.³

Seiring dengan memburuknya kekebalan tubuh, ODHA akan menderita infeksi oportunistik seperti tuberkulosis, toksoplasmosis, kriptokokus, sitomegalovirus, dan penyakit lainnya hingga kematian.⁴

REKOMENDASI PEMBERIAN ARV

Rekomendasi pemberian ARV selalu mengalami perkembangan. Saat ini ARV diberikan pada pasien ODHA stadium klinis dan jumlah CD4⁺ berapapun. Pada ODHA tanpa gejala infeksi oportunistik, ARV dimulai segera dalam 7 hari setelah diagnosis dan penilaian klinis. Pada ODHA ibu hamil, ditawarkan untuk memulai ARV pada hari yang sama saat diagnosis HIV ditegakkan. Saat ini ARV juga harus dimulai pada ibu hamil dan menyusui tanpa memandang status klinis dan jumlah CD4⁺, karena kehamilan itu sendiri merupakan indikasi pemberian ARV.^{2,5} Inisiasi pada ibu hamil dan menyusui juga mempunyai tiga tujuan sinergis, yaitu meningkatkan kesehatan ibu, mencegah transmisi HIV dari ibu ke anak, dan mencegah transmisi HIV dari ibu ke pasangan.¹ Pemberian ARV yang terlambat pada kehamilan dapat tujuh kali lipat lebih berisiko menularkan virus dari ibu ke anak.⁶

INISIASI ARV SEDINI MUNGKIN

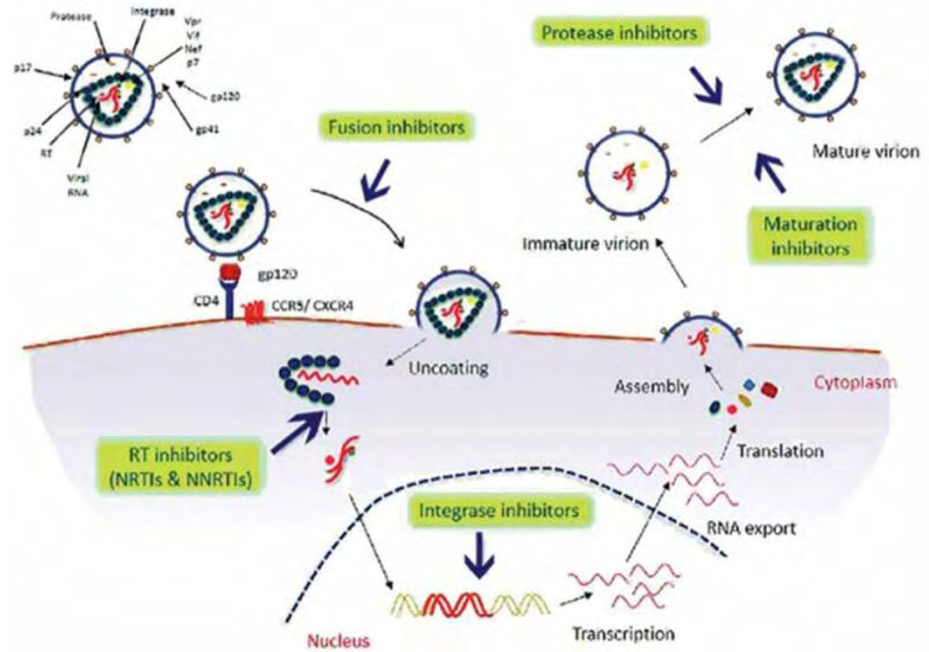
Inisiasi ARV dini terbukti berguna untuk meningkatkan harapan hidup, menurunkan insiden infeksi oportunistik, dan untuk pencegahan penularan virus HIV. Pemulihan kadar CD4⁺ berhubungan langsung dengan kadar CD4⁺ saat memulai ARV. Sebagian besar

individu yang memulai terapi saat kadar CD4⁺ <350 sel/mm³, tidak pernah mencapai kadar CD4⁺ >500 sel/mm³ setelah pengobatan ARV selama 6 tahun dan memiliki harapan hidup lebih pendek dibandingkan dengan orang yang memulai ARV pada kadar CD4⁺ lebih tinggi.^{1,7}

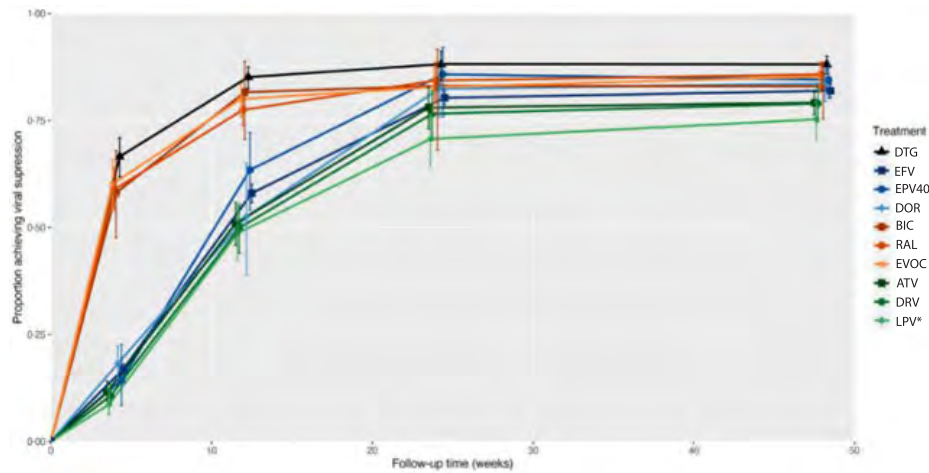
SIKLUS HIDUP HIV

Siklus hidup virus HIV penting diketahui agar dapat lebih memahami cara kerja ARV. Target utama HIV adalah limfosit T CD4⁺

melalui interaksi dengan CD4⁺ dan koreseptor kemokin CCR5 atau CXCR4. Setelah HIV GP-120 berikatan dengan reseptor CD4⁺ dan koreseptor, terjadi perubahan pada GP-41 yang menyebabkan fusi ke dalam membran sel target dan masuknya isi partikel virus ke dalam sitoplasma. Informasi genetik di dalam virus HIV adalah genom RNA. RNA ini akan ditranskripsikan menjadi DNA untai tunggal yang kemudian ditranskripsikan lagi menjadi DNA untai ganda. Kedua langkah transkripsi ini dilakukan oleh enzim *reverse transcriptase*



Gambar 2. Siklus hidup HIV dan target ARV.⁹



Gambar 3. Perbandingan terapi sehubungan penurunan jumlah virus dari waktu ke waktu terhadap inisiasi ARV.¹²

Keterangan: DTG: *Dolutegravir*, EFV: *Efavirenz*, EFV 400: *Efavirenz 400 mg*, DOR: *Doravirine*, BIC: *Bictegravir*, RAL: *Raltegravir*, EVG/c: *Elvitegravir/Cobicistat*, ATV/r: *Ritonavir boosted Atazanavir*, DRV/r: *Ritonavir boosted Darunavir*, LPV/r: *Ritonavir-boosted Lopinavir*

yang berasal dari partikel virus HIV. Genom HIV untaikanda kemudian diintegrasikan ke dalam genom sel inang melalui penyambungan DNA yang dilakukan oleh enzim integrase virus. Pada tahap ini, enzim integrase virus berperan untuk memasukkan DNA virus HIV ke dalam DNA inti sel inang. Setelah penggabungan DNA ini, terbentuk replikasi mRNA HIV yang keluar dari nukleus menuju kembali ke sitoplasma. Kemudian mRNA HIV ini disintesis oleh ribosom menjadi suatu polipeptida yang nantinya oleh enzim protease virus akan diurai menjadi subunit protein virus. Subunit protein virus ini akan menjadi matriks virus matur yang memiliki kapsid dan berpotensi untuk bertransmisi. Protease inhibitor akan menghambat proses pembentukan virus baru dan mencegah transmisi virus.⁸

JENIS DAN CARA KERJA ARV

Lima jenis ARV yang ada saat ini:⁹

1. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTI)

NRTI menghambat HIV RNA untuk bertranskripsi menjadi HIV DNA dengan mengubah struktur timidin atau adenosin, sehingga proses transkripsi menjadi DNA dihentikan dan akhirnya menghambat replikasi virus HIV. Golongan NRTI antara lain: *abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir DF, dan zidovudine.*

2. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTI)

NNRTI mengikat langsung enzim *reverse transcriptase* virus dan memblokir aktivitas polimerase. Golongan NNRTI antara lain: *delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine, rilpivirine, dan doravirine.*

3. *Protease Inhibitors* (PI)

PI mencegah pembelahan polipeptida virus menjadi subunit protein kecil virus, sehingga tidak menghasilkan virus yang matang dan menular. Golongan PI antara lain: *indinavir, nelfinavir, saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, dan ritonavir.*

4. *Integrase Strand Transfer Inhibitors* (INSTIs)

INSTI mencegah integrase DNA HIV ke dalam sel inang. Golongan INSTIs antara lain: *raltegravir, dolutegravir, dan elvitegravir. Dolutegravir* yang menjadi rekomendasi lini pertama yang dikombinasikan dengan NRTI dan NNRTI pada pasien ODHA.

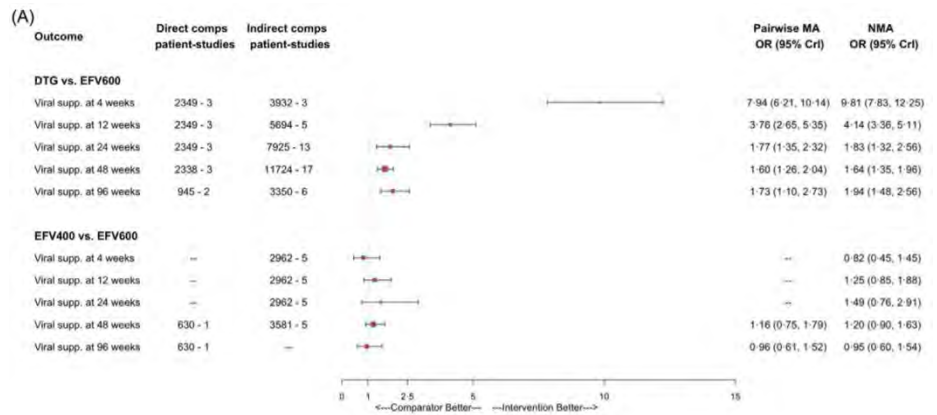
5. *Entry Inhibitors*

■ *Fusion Inhibitors* merupakan analog peptida yang mengikat protein GP-41, sehingga mengganggu reaksi fusi

dan mencegah virus menginfeksi sel inang. Golongan *fusion inhibitors* adalah:

enfuvirtide.

■ *CCR5 Inhibitors.* Seperti diketahui,



Gambar 4. Forest plot of odds ratios untuk mengukur perbandingan efikasi DTG dengan EFV.¹²

Tabel 1. Toksisitas masing-masing ARV.¹⁵

ARV	Toksisitas
EFV	Toksisitas sistem saraf pusat persisten, kejang, hepatotoksisitas, hipersensitivitas obat
NVP	Hepatotoksisitas, hipersensitivitas obat
AZT	Anemia atau neutropenia berat, intoleransi saluran cerna berat, asidosis laktat atau hepatomegali dengan steatosis, miopati, lipoartrofi atau lipodistrofi
TDF	Disfungsi tubulus renalis, sindrom <i>Fanconi</i> , menurunnya densitas mineral tulang, asidosis laktat atau hepatomegali dengan steatosis, eksaserbasi hepatitis B
LPV/r	EKG abnormal (pemanjangan interval PR dan QT, <i>torsade de pointes</i>), hepatotoksisitas, pankreatitis, risiko prematur, lipoatrofi, sindrom metabolik
DTG	Hepatotoksisitas, reaksi hipersensitivitas, insomnia, sakit kepala, depresi (jarang)

Keterangan: EFV: *Efavirenz*, NVP: *Nevirapine*, AZT: *Zidovudine*, TDF: *Tenofovir*, LPV/r: *Ritonavir-boosted Lopinavir*, DTG: *Dolutegravir*

Tabel 2. Regimen pilihan dan alternatif pada pasien remaja dan dewasa yang belum pernah mendapatkan ARV.¹⁵

Kondisi	Regimen Pilihan	Regimen Alternatif
a. Koinfeksi TB	TDF+3TC+EFV	TDF+3TC+DTG dengan penambahan 1 tablet DTG 50 mg dengan jarak 12 jam
b. Perempuan yang merencanakan kehamilan dan ibu hamil trimester ke-1	TDF+3TC+EFV	TDF+3TC+DTG dengan memahami kewaspadaan pemakaian DTG pada trimester 1*
c. Ibu hamil trimester ke-2 dan 3	TDF+3TC+DTG**	TDF+3TC+EFV
d. Selain tiga kondisi di atas	TDF+3TC+DTG	TDF+3TC+EFV***

Keterangan: * karena belum cukup bukti klinik untuk penggunaan DTG pada trimester 1, ** untuk menurunkan viral load lebih cepat, *** untuk penggunaan EFV⁴⁰⁰ disesuaikan dengan ketersediaan, TDF: *Tenofovir*, 3TC: *Lamivudine*, EFV: *Efavirenz*, DTG: *Dolutegravir*

Tabel 3. Regimen lini 2 sesuai dengan rekomendasi sebelumnya dengan penambahan keterangan di kasus koinfeksi HBV dan TB.¹⁶

Jika Lini 1 Menggunakan	HBV	Pilihan Lini 2
AZT+3TC/FTC+EFV/NVP	+/-	TDF+3TC+DTG*
		TDF+3TC/FTC+LPV/r**
TDF+3TC/FTC+EFV/NVP	-	AZT+3TC+DTG*
		AZT+3TC+LPV/r**
	+	TDF+AZT+3TC+DTG*
		TDF+AZT+3TC+LPV/r**
TDF+3TC+DTG	-	AZT+3TC+LPV/r**
	+	TDF+AZT+3TC+LPV/r**

* Penambahan 1 tablet DTG 50 mg dengan jarak 12 jam jika digunakan bersama *rifampicin*. ** Dosis ganda LPV/r jika digunakan bersama *rifampicin*. Keterangan: AZT: *Zidovudine*, 3TC: *Lamivudine*, EFV: *Efavirenz*, NVP: *Nevirapine*, DTG: *Dolutegravir*, LPV/r: *Ritonavir-boosted Lopinavir*

CCR5 merupakan reseptor untuk melekatnya virus HIV di membran sel inang. *Inhibitor* CCR5 menghambat konformasi, sehingga CCR5 tidak mampu berikatan dengan GP-120. Golongan CCR5 *inhibitors* adalah: *maraviroc*.

DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir (DTG) dengan kombinasi NRTI saat ini direkomendasikan sebagai rejimen lini pertama untuk ODHA yang baru memulai ART, sedangkan *efavirenz* 400 mg direkomendasikan sebagai lini kedua.⁵ Selain itu, DTG juga direkomendasikan sebagai alternatif untuk pasien ODHA yang gagal dalam pengobatan sebelumnya menggunakan non-DTG. Kombinasi DTG dengan 2NRTI sebagai lini pertama diteliti dapat menekan jumlah virus lebih baik dan mengurangi risiko interaksi antar obat, penghentian terapi, dan resistensi obat dibandingkan rejimen berbasis EFV.¹⁰ *Risk-benefit model* menunjukkan bahwa manfaat DTG untuk ibu hamil lebih besar dalam menekan jumlah virus, jumlah kematian ibu lebih sedikit, penularan seksual dan penularan ibu ke anak lebih sedikit, dibandingkan risikonya, seperti morbiditas akibat penambahan berat badan terkait DTG.¹¹

EFEKTIVITAS DTG DIBANDINGKAN EFV 600 MG DAN EFV 400 MG

Berdasarkan **Gambar 3**, respons pada minggu ke-4, 12, 24, dan 48 minggu didapatkan *high certainty* penekanan virus yang lebih cepat pada penggunaan DTG diikuti golongan INSTI lain dibandingkan dengan EFV 400 mg dan EFV 600 mg.¹² Didapatkan pula *moderate certainty* penekanan virus yang lebih cepat pada EFV 400 mg dibandingkan EFV 600 mg.¹² Penurunan *viral load* yang cepat pada kehamilan sangat diperlukan untuk mencegah transmisi virus HIV dari ibu ke anak pada saat melahirkan.

Penekanan virus pada penggunaan DTG pada minggu ke-4 dan 12 lebih cepat dibandingkan EFV. Akan tetapi, pada minggu ke-24, penekanan virus ini menjadi hampir sama antara DTG dan EFV (**Gambar 4**).¹²

Berdasarkan *forest plot* (**Gambar 5**) dapat dilihat bahwa *adverse events* (AEs) dan *serious adverse events* (SAEs) selama pengobatan DTG lebih baik dibandingkan pada pengobatan EFV 600 mg. Hal ini mungkin disebabkan oleh

efek neuropsikiatri yang lebih kecil pada DTG dibandingkan EFV 600 mg.¹²

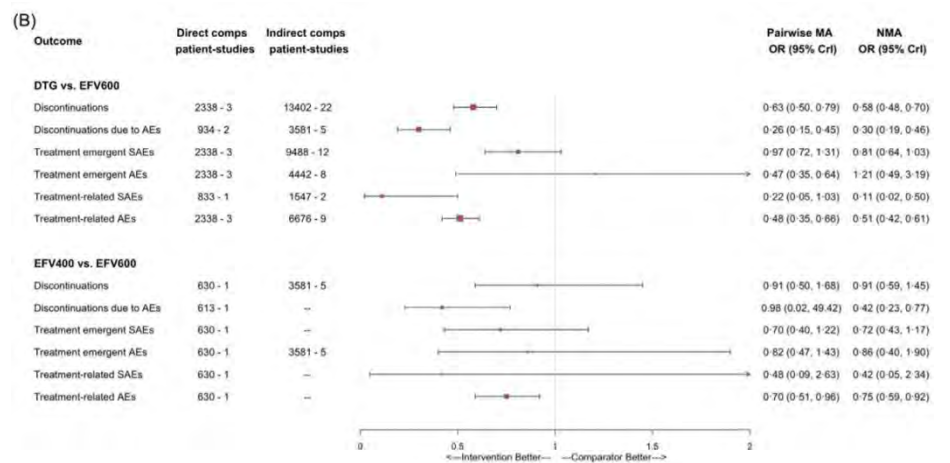
Pada *modelled risk of birth and maternal outcomes* (**Gambar 6**), DTG yang dimulai selama kehamilan merupakan pilihan yang relatif aman. Hal ini yang menjadi fokus akhir-akhir ini apakah DTG dapat diberikan pada wanita yang ingin merencanakan kehamilan atau pada trimester satu. Perihal tersebut didasarkan pada studi Tsepamo (2018) yang menyatakan bahwa kejadian *neural tube defects*

(NTDs) pada DTG lebih banyak dibandingkan EFV.¹² Akan tetapi, pada studi Tsepamo yang telah diperbaharui menggunakan data hingga Maret 2019 di Botswana, data menunjukkan penurunan risiko NTDs yang besar pada DTG dibandingkan EFV, dari hampir 1% menjadi 0,29% (95% CI: 0,10-0,68%).¹³ Meskipun demikian, prevalensi NTDs tetap sedikit lebih tinggi pada penggunaan DTG pada masa konsepsi dibandingkan dengan ART jenis lain (3 per 1000 kelahiran vs 1 per 1000 kelahiran). Oleh sebab itu, penggunaan DTG pada awal

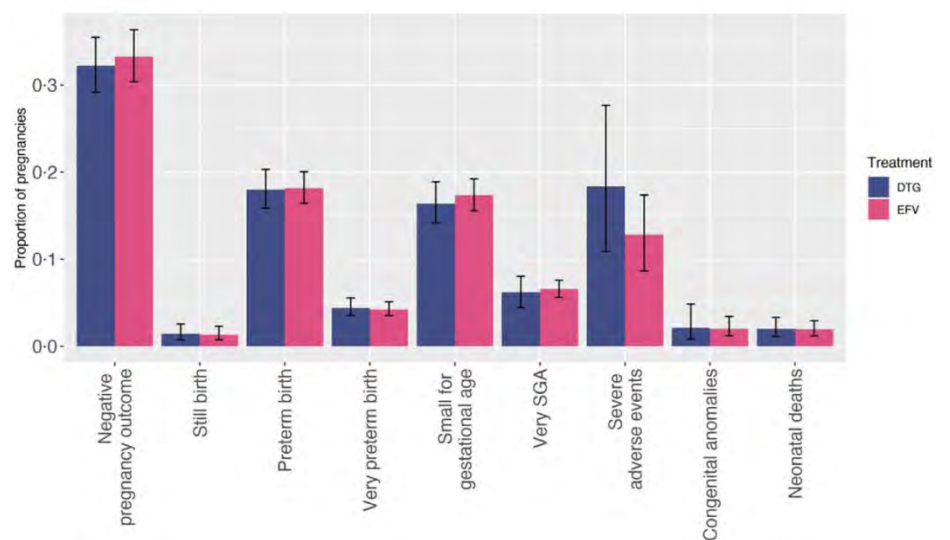
Tabel 4. Regimen lini 2 sesuai dengan rekomendasi sebelumnya dengan penambahan keterangan di kasus koinfeksi HBV.¹⁶

Jika Lini 2 Menggunakan	HBV	Pilihan Lini 3
AZT/TDF+3TC/FTC+LPV/r	-	DTG+DRV/r
TDF+AZT+3TC+LPV/r	+	DTG+DRV/r+TDF+3TC/FTC

Keterangan: AZT: *Zidovudine*, TDF: *Tenofovir*, 3TC: *Lamivudine*, FTC: *Emtricitabine*, LPV/r: *Ritonavir-boosted Lopinavir*, DTG: *Dolutegravir*, DRV/r: *Ritonavir boosted Darunavir*



Gambar 5. *Forest plot of odds ratios* untuk mengukur perbandingan keamanan dan tolerabilitas DTG dengan EFV.¹²



Gambar 6. *Modelled risk of birth and maternal outcomes.*¹²

konsepsi perlu dipertimbangkan karena belum adanya banyak bukti terkait kejadian NTDs ini. *Efavirenz* saat ini tetap menjadi terapi lini pertama pada wanita yang merencanakan kehamilan atau pada masa konsepsi, namun DTG sangat direkomendasikan bagi ibu hamil trimester dua dan tiga, karena tidak menimbulkan NTDs serta manfaatnya yang besar untuk menurunkan *viral load* yang lebih cepat menjelang persalinan (Gambar 7).¹⁴

TOKSISITAS DTG DAN ARV LAINNYA

Setiap ARV memiliki toksisitas, begitu pula dengan DTG. Toksisitas dapat terjadi dalam beberapa minggu pertama setelah inisiasi ataupun hingga pada pemakaian yang lama. Toksisitas DTG adalah gangguan neuropsikiatri, gastrointestinal, hepatotoksitas, hipersensitivitas, dan penambahan berat badan. Gangguan neuropsikiatri karena DTG dilaporkan hanya ringan dan jarang, tidak seperti pada penggunaan *efavirenz*. Akan tetapi, penambahan berat badan memang tampak pada penggunaan DTG. Oleh karena itu, pada ODHA dengan kenaikan berat badan perlu pula dikonsultasikan dengan spesialis gizi, tanpa harus mensubstitusi dari DTG ke ARV lain⁵ (Tabel 1).

KOMBINASI DOSIS TETAP: TENOVIR-LAMIVUDIN-DOLUTEGRAVIR (KDT-TLD)¹⁶

Beberapa kombinasi dosis tetap yang dianjurkan dapat dilihat di Tabel 2-4.

Pada pasien yang tidak dapat menoleransi *efavirenz* (EFV) dan *nevirapin* (NVP), dapat disubstitusi dengan DTG.

AMBANG RESISTENSI ARV

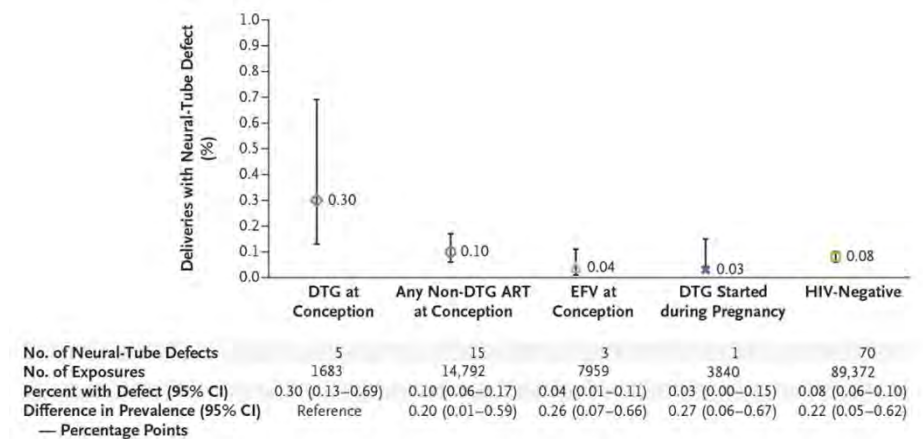
Dibandingkan virus lain, HIV lebih mudah menjadi resisten terhadap obat. *Genetic barrier to resistance* pada DTG lebih tinggi dibandingkan ART golongan NNRTI ataupun NRTI. *Genetic barrier to resistance* menandakan jumlah mutasi pada target terapi ARV yang diperlukan untuk menyebabkan hilangnya kemampuan yang bermakna secara klinis terhadap obat tersebut. Pada Gambar 8 diketahui bahwa hanya dibutuhkan satu mutasi virus untuk dapat menjadi resisten terhadap NVP dan EFV, serta 3TC dan FTC.¹⁷ Dua dari tiga obat jenis rejimen lini pertama memiliki ambang resistensi yang rendah. Pada DTG dibutuhkan mutasi virus yang lebih banyak untuk menjadi resisten, sehingga DTG menjadi pilihan kombinasi ART saat ini baik

untuk lini pertama, kedua, maupun ketiga.¹⁶

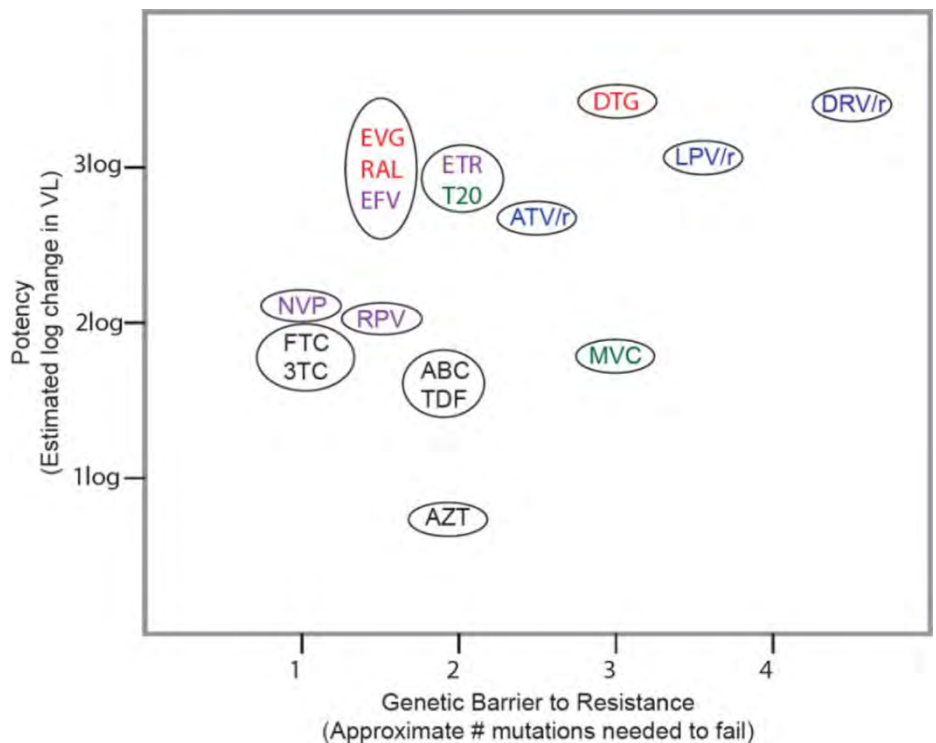
INTERAKSI DTG DENGAN OBAT LAIN

Risiko interaksi obat pada DTG termasuk rendah, akan tetapi kombinasi dengan antikonvulsan (*phenytoin* dan *phenobarbital*) merupakan kontraindikasi. Selain itu, DTG sebaiknya tidak dapat diberikan bersamaan dengan golongan antasida kation (kalsium dan magnesium), laksatif, dan multivitamin (Mg, Al, Fe, Ca, dan Zn) karena dapat mengurangi

kadar DTG dalam plasma darah. Jika harus diberikan bersama, DTG harus diberikan dua jam sebelum atau enam jam sesudah pemberian obat-obat tersebut. Pada ODHA dengan DM yang mengonsumsi *metformin*, dosis tinggi *metformin* perlu dihindari karena dapat menyebabkan kadar gula lebih rendah bila dikombinasi dengan DTG. Oleh sebab itu, diperlukan dosis penyesuaian *metformin* dan pengecekan kadar gula darah.^{5,15}



Gambar 7. Kejadian NTDs menurut penggunaan ARV dan status HIV maternal.¹⁴



Gambar 8. ARV potency versus genetic barrier to resistance.¹⁷

Keterangan: NVP: Nevirapine, FTC: Emtricitabine, 3TC: Lamivudine, EVG: Elvitegravir, RAL: Raltegravir, EFV: Efavirenz, RPV: Rilpivirine, ETR: Etravirine, T20: Enfuvirtide, ABC: Abacavir, TDF: Tenofovir, AZT: Zidovudine, ATV/r: Ritonavir boosted Atazanavir, DTG: Dolutegravir, MVC: Maraviroc, LPV/r: Ritonavir-boosted Lopinavir, DRV/r: Ritonavir boosted Darunavir



Perlu diperhatikan pula penggunaan ARV dengan DTG pada pasien infeksi oportunistik TB. Pada penelitian Xinzu Wang, *et al*, didapatkan pengurangan kadar DTG jika diberikan bersamaan dengan *rifampicin*. Oleh karena itu, diperlukan penambahan dosis DTG 50 mg -100 mg per harinya.¹⁸

SIMPULAN

Regimen KDT-TLD (Kombinasi Dosis Tetap - *Dolutegravir*) saat ini merupakan rekomendasi lini pertama untuk ODHA yang baru akan memulai ARV dan dapat juga menjadi lini kedua bila gagal terapi lini sebelumnya dengan KDT-TLE (Kombinasi Dosis Tetap

- *Efavirenz*). Kombinasi DTG dengan obat-obatan lain non-ARV juga perlu diperhatikan penyesuaian dosisnya mengingat HIV sering disertai dengan infeksi oportunistik dan penyakit lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. UNAIDS data. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2021.
2. Kementerian Kesehatan. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana HIV. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/90/2019 [Internet]. Available from: https://siha.kemkes.go.id/portal/files_upload/PNPK_HIV_Kop_Garuda_1_.pdf.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. Vol. 1. NY, USA: McGraw-Hill New York; 2015.
4. Purnamasari D. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 6th Ed. Jakarta: Padi; 2014.
5. World Health Organization. Update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. World Health Organization; 2019.
6. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DOLPHIN-1 study). *PLoS Medicine* 2019;16(9):1002895.
7. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. 2015;373(9):795–807.
8. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(4):007161
9. Aquaro S, Borrajo A, Pellegrino M, Svicher V. Mechanisms underlying of antiretroviral drugs in different cellular reservoirs with a focus on macrophages. *Virulence* 2020;11:400–13.
10. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinetics* 2013;52:981–94.
11. Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker LG, Stern ME, Myer L, Wood R, et al. Risks and benefits of dolutegravir- and efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):614–25.
12. Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *Eclinical Med*. 2020;28:100573,.
13. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, Forhan SE, Gokatweng G, Dintwa E, et al. Dolutegravir use at conception — Additional surveillance data from Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):885–7.
14. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):827–40.
15. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring : Recommendations for a public health approach [Internet]. 2021:548. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
16. Rekomendasi panel ahli penanggulangan HIV/AIDS dan IMS hasil rapat daring Kamis, 2 Juli 2020.
17. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, Genetics and Evolution*. Elsevier 2016;46:292–307.
18. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: A multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549–56.