

FAKTOR RISIKO KEJADIAN GAGAL VIROLOGIK PADA PENATALAKSANAAN PASIEN HIV

Ritchie Santoso^{1*}, Muhammad Izazi Hari Purwoko¹, Fitriani¹, Erial Bahar², Riza Chandra³, Sarah Diba¹, Susanti Budiamal¹

Departemen Dermatologi dan Venerologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia¹

Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia²

Departemen *Voluntary Counseling and Testing of HIV*, Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia³

*Corresponding Author: rstef.md@gmail.com

ABSTRAK

HIV sudah menjadi masalah global dan berbagai upaya telah dilakukan untuk mengatasi permasalahan ini. Pemberian ARV sebagai upaya penatalaksanaan pasien sudah diberikan namun sebagian besar pasien gagal untuk mencapai respons terapi yang memuaskan. Kegagalan terapi pada pasien HIV berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor apa yang berhubungan dengan kegagalan terapi pada pasien. Penelitian ini dilakukan dengan metode potong lintang pada 74 pasien HIV/AIDS yang sudah mendapatkan ARV selama minimal 12 bulan di rumah sakit dan puskesmas di Palembang. Dari seluruh subjek ditemukan bahwa proporsi kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS yang diterapi ARV selama minimal 12 bulan sebesar 35,1%. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS yang diterapi ARV selama minimal 12 bulan yaitu usia memulai ARV, IMT, Ko-Infeksi HIV-TB, stadium klinis WHO, durasi pemberian ARV, kepatuhan minum ARV, dan jumlah CD4. Sebagai kesimpulan, adanya IMT *underweight*, stadium klinis III/IV, ketidakpatuhan minum ARV dan jumlah CD4 ≤ 200 sel/m³ berhubungan dengan kejadian gagal virologik pada pasien HIV/AIDS.

Kata kunci: HIV, gagal virologik, faktor risiko, ARV

ABSTRACT

HIV has become a global issue, and various efforts have been made to address this problem. Antiretroviral therapy (ART) has been administered as a management effort for patients, yet most fail to achieve a satisfactory therapeutic response. Therapy failure in HIV patients is associated with increased mortality and morbidity. This study aims to identify the factors associated with therapy failure in patients. A cross-sectional study was conducted on 74 HIV/AIDS patients who had received ART for at least 12 months at hospitals and health centers in Palembang. Among all subjects, the proportion of virologic failure in HIV/AIDS patients treated with ART for at least 12 months was 35.1%. Risk factors associated with virologic failure in HIV/AIDS patients treated with ART for at least 12 months included age at ART initiation, BMI, HIV-TB co-infection, WHO clinical stage, ART duration, ART adherence, and CD4 count. In conclusion, being underweight, having clinical stage III/IV, poor ART adherence, and a CD4 count ≤ 200 cells/mm³ are associated with virologic failure in HIV/AIDS patients.

Keywords: HIV, virologic failure, risk factor, ART

PENDAHULUAN

Human immunodeficiency virus (HIV) masih merupakan masalah kesehatan global. Pada tahun 2021, kisaran 650.000 pasien dengan HIV meninggal (World Health Organization, 2023). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Indonesia tahun 2022, data pasien HIV di Indonesia mencapai 519.158 Data pasien dari Kemenkes pada bulan Januari-Maret 2022, Sumatera Selatan menempati urutan ke-8 pasien HIV terbanyak, dengan jumlah 27.814 pasien (Rondonuwu, 2022).

Keberhasilan tatalaksana HIV masih menjadi tantangan klinisi saat ini, dibalik keberhasilan terapi ARV, terdapat sebagian besar pasien HIV yang gagal mencapai respons memuaskan (Sumantri, 2013). Pasien dengan gagal terapi cenderung memiliki angka mortalitas dan morbiditas lebih tinggi dibanding yang tidak gagal terapi. Gagal terapi dapat dinilai dengan tiga cara: klinik, imunologik, dan virologik; yang memberi indikasi awal dan lebih akurat mengenai gagal terapi (Ahmed et al., 2019). Pasien yang mengalami gagal terapi, akan dilakukan penggantian regimen ARV guna meningkatkan kembali supresi virologik (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2022 Tentang Penanggulangan Human Immunodeficiency Virus Acquired Immuno-Deficiency Syndrome, Dan Infeksi Menular Seksual, 2022). Beberapa penelitian menemukan bahwa kejadian gagal virologi pasca pemberian ARV selama 12 bulan adalah 9,1-15,5% (Fibriani et al., 2013; Kurniawan et al., 2017; Megasari & Wijaksana, 2023).

Terdapat beberapa faktor yang ditemukan berhubungan dengan gagal virologik seperti usia saat menerima ARV pertama kali, jenis kelamin, status pernikahan, indeks massa tubuh, klinis WHO stadium 4, koinfeksi HIV-Tuberkulosis (TB) dan durasi pemberian ARV (Ahmed et al., 2019; Mesic et al., 2021). Penelitian lain menemukan bahwa usia, durasi pemberian ARV, jenis kombinasi ARV dan kepatuhan minum ARV memengaruhi keberhasilan terapi ARV (Ahmed et al., 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa besar risiko dan faktor risiko apa saja yang berhubungan terhadap kejadian gagal virologik pada pasien HIV/AIDS yang diterapi ARV selama minimal 12 bulan.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin, Puskesmas Sukarami, dan Puskesmas Dempo Palembang pada Juni hingga Agustus 2023. Populasi penelitian adalah semua pasien HIV/AIDS yang ada di lokasi penelitian saat dilakukan penelitian. Kriteria inklusi penelitian ini adalah seluruh pasien HIV/AIDS dewasa dan sudah mendapat terapi ARV minimal 12 bulan. Jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian adalah 74 orang dengan metode pengambilan sampel adalah *consecutive* sampling. Gagal virologik didefinisikan sebagai Jumlah *viral load* plasma yang tidak menurun (>1000 kopi/mL) setelah 12 bulan terapi ARV pada pemeriksaan PCR (Sumantri, 2013). Penelitian ini sudah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSMH Palembang Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang dengan nomor surat No.DP.04.03/D.XVIII.6.11/ETIK/56/2023.

HASIL

Sebanyak 74 subjek mengikuti penelitian ini dan ditemukan sebanyak 26 orang (35,1%) subjek mengalami gagal virologik. Subjek penelitian didominasi oleh subjek yang berusia 26 tahun ke atas. Sebanyak 59,5% subjek memiliki jumlah CD4 di atas 200 sel/mm³ dan sebanyak 66,2% berada pada stadium klinis I/II berdasarkan WHO. Karakteristik subjek ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik faktor risiko gagal virologik pada pasien HIV/AIDS

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
---------------	---------------	-------------------

Usia saat memulai ARV		
• 17-25 tahun	25	33,8
• ≥ 26 tahun	49	66,2
Indeks massa tubuh		
• <i>Underweight</i>	30	40,5
• <i>Normoweight/overweight/obesitas</i>	44	59,5
Stadium klinis WHO		
• Stadium III/IV	25	33,8
• Stadium I/II	49	66,2
Jumlah CD4		
• ≤ 200 sel/mm ³	30	40,5
• > 200 sel/mm ³	44	59,5
Ko-infeksi HIV-TB		
• Ada	34	45,9
• Tidak ada	40	54,1
Jenis terapi ARV		
• TLD	22	29,7
• TLE	52	70,3
Durasi pemberian ARV		
• 12	34	45,9
• >12 bulan	40	54,1
Kepatuhan minum ARV		
• Tidak patuh	24	32,4
• Patuh	50	67,6

Selanjutnya dilakukan uji bivariat untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dengan kejadian gagal virologik (tabel 2). Dari analisis ditemukan bahwa usia saat memulai ARV, indeks massa tubuh, adanya koinfeksi TB-HIV, stadium klinis, durasi pemberian ARV, kepatuhan minum obat dan jumlah CD4 berhubungan secara signifikan dengan kegagalan virologik.

Tabel 2. Hubungan faktor risiko dengan kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS

Variabel	Keterangan virologik		Nilai p*	COR	IK (95%)
	n (%)				
	Gagal Virologik	Tidak Gagal Virologik			
Usia memulai ARV					
• 17-25 tahun	14 (56,0)	11 (44,0)	0,007	2,287	1,252-4,175
• ≥ 26 tahun	12 (24,5)	37 (75,5)			
Indeks massa tubuh					
• <i>Underweight</i>	19 (63,3)	11 (36,7)	<0,001	3,981	1,915-8,276
• <i>Normoweight/Overweight/Obesitas</i>	7 (15,9)	37 (84,1)			
Ko-infeksi HIV-TB					
• <i>Ada</i>	18 (52,9)	16 (47,1)	0,003	2,647	1,320-5,310
• <i>Tidak ada</i>	8 (20,0)	32 (80,0)			
Stadium klinis WHO					
• Stadium III/IV	20 (80,0)	5 (20,0)	<0,001	6,533	3,011-14,178
• Stadium I/II	6 (12,2)	43 (87,8)			
Jenis ARV					
• TLD	10 (45,5)	12 (54,5)	0,226	1,477	0,800-2,727
• TLE	16 (30,8)	36 (69,2)			
Durasi pemberian ARV					
• 12 bulan	17 (50,0)	17 (50,0)	0,014	2,222	1,141-4,326
• >12 bulan	9 (22,5)	31 (77,5)			

Kepatuhan minum ARV					
• Tidak Patuh	18 (75,0)	6 (25,0)	<0,001	4,688	2,385-9,214
• Patuh	8 (16,0)	42 (84,0)			
Jumlah CD4					
• ≤ 200 sel/mm ³	20 (66,7)	10 (33,3)	<0,001	4,889	2,229-10,723
• > 200 sel/mm ³	6 (13,6)	38 (86,4)			

*nilai *p* dianggap bermakna jika <0,05, COR *Crude Odd Ratio*, IK Interval Kepercayaan

Selanjutnya dilakukan uji multivariat untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dengan kejadian gagal virologik. Pada analisis ditemukan bahwa faktor yang secara signifikan bermakna adalah indeks massa tubuh (OR: 13,97), stadium klinis WHO (OR 15.23), kepatuhan minum ARV (OR: 12,31) dan jumlah CD4 (OR: 15,99) (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis multivariat hubungan faktor risiko dengan kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS

Variabel	Koef. Beta	SE	nilai <i>p</i> *	AOR	IK (95%)
Indeks massa tubuh	2,630	1,051	0,012	13,971	1,769-108,749
Stadium klinis WHO	2,723	1,010	0,007	15,231	2,104-110,280
Kepatuhan minum ARV	2,772	1,090	0,008	12,306	1,452-104,319
Jumlah CD4	2,510	1,038	0,021	15,989	2,093-122,166

*nilai *p* dianggap bermakna jika <0,05, SE *Sigma E*, AOR *Adjusted Odd Ratio*

PEMBAHASAN

Dari 74 subjek yang diikutsertakan pada penelitian ini sebanyak 35,1% subjek mengalami kegagalan virologi. Angka kejadian gagal virologik ini lebih besar dibandingkan studi yang dilakukan di Afrika yakni 32% namun lebih kecil bila dibandingkan dengan studi yang dilakukan di Etiopia tahun 2017 yakni mencapai 51,5% (Brhane et al., 2017; Gupta-Wright et al., 2020).

Untuk menjelaskan dilakukan analisis terhadap faktor-faktor risiko yang menyebabkan gagal virologik. Salah satunya adalah waktu memulai ARV. Studi ini menemukan bahwa kejadian gagal virologik pada kelompok usia 17-25 tahun memiliki risiko 2,287 kali lebih besar. Hal ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menemukan bahwa kejadian gagal virologik umumnya lebih besar pada usia yang lebih muda (Fokam et al., 2019; Nglazi et al., 2012). Fenomena ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor misalnya pola hidup yang lebih berisiko, kurangnya kesadaran untuk kontrol ke petugas kesehatan, masalah waktu dan keuangan untuk kontrol, rasa bosan minum obat dan stigma masyarakat (Kim et al., 2014; van Wyk & Davids, 2019).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa subjek dengan IMT *underweight* memiliki risiko kejadian gagal virologik sebesar 3,981 kali. Beberapa penelitian terdahulu menemukan bahwa IMT *underweight* meningkatkan risiko kejadian gagal virologik (Ahmed et al., 2019; Negash et al., 2020). Status gizi yang baik berperan penting dalam meningkatkan imunitas pasien HIV, menurunkan perburukkan klinis pasien, meningkatkan kualitas hidup hingga mencegah mortalitas. Beberapa peneliti menemukan, bahwa status gizi kurang menyebabkan gangguan terhadap proses fagositosis dan kemampuan komplemen sehingga mengakibatkan gangguan terhadap *clearance* patogen. Status gizi kurang menyebabkan gangguan imunitas adaptif pada pasien HIV berupa atrofi organ limfoid, penurunan ekspresi IgA di saliva dan air mata, penurunan sel B bersirkulasi, terhambatnya respons hipersensitivitas, dan perubahan respons Th1 ke Th2 (Madhu et al., 2022). Keseluruhan hal tersebut menyebabkan pasien HIV dengan status gizi kurang menjadi lebih mudah terkena infeksi oportunistik (Madhu et al., 2022).

Ko-infeksi HIV-TB merupakan salah satu faktor risiko yang sering dikaitkan juga dengan kejadian gagal virologik. Beberapa peneliti telah membuktikan adanya korelasi saling mendukung antara komorbid TB-HIV dengan kejadian gagal virologik. Infeksi HIV meningkatkan risiko reaktivasi TB laten, perkembangan infeksi baru atau infeksi ulang menjadi penyakit aktif serta meningkatkan risiko munculnya *strain* HIV yang resistan terhadap terapi antiretroviral sehingga menyebabkan kegagalan pengobatan. Tuberkulosis juga mempercepat perjalanan penyakit yang disebabkan oleh HIV dengan mengaktifkan replikasi virus dan meningkatkan penurunan sel T CD4 (Rajian et al., 2017).

Faktor risiko lain yaitu stadium klinis WHO. Pada penelitian ini, stadium klinis III/IV berisiko mengalami kejadian gagal virologik sebesar 6,533 kali lebih tinggi dibanding stadium klinis I/II. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa kejadian gagal virologik pada stadium klinis III/IV sebesar 2,1 hingga 5,6 kali (Fentie Wendie & Workneh, 2020; Kassa et al., 2013; Mamo et al., 2022). Pasien dengan stadium klinis III/IV umumnya memiliki penurunan imunitas berkaitan dengan jumlah sel T CD4 yang rendah atau kadar VL yang tinggi dikarenakan pada stadium ini pasien memiliki banyak infeksi oportunistik seperti TB, meningitis, pneumonia, dan kandidiasis oral berulang (Badri et al., 2008; Dworkin et al., 2005; Kumar, 2016). Multiterapi akibat infeksi oportunistik yang beragam dapat meningkatkan kejadian toksisitas obat. Kondisi tersebut dapat melemahkan daya tahan tubuh pasien sehingga meningkatkan jumlah replikasi virus (Badri et al., 2008; Dworkin et al., 2005; Kumar, 2016).

Durasi pemberian ARV selama 12 bulan berisiko mengalami kejadian gagal virologik sebesar 2,222 kali lebih tinggi dibanding >12 bulan. Hal ini diduga terjadi akibat adanya resistensi terhadap ARV atau diduga saat awal terapi pasien tidak minum obat ARV secara teratur karena masih mengonsumsi obat tradisional (Abubakari et al., 2023; Fentie Wendie & Workneh, 2020). Hal ini menyerupai penelitian yang sudah publikasi sebelumnya (Fentie Wendie & Workneh, 2020; Zuo et al., 2016).

Pada penelitian ini, tingkat kepatuhan minum ARV yang rendah dapat meningkatkan risiko kejadian gagal virologik sebesar 4,688 kali, sejalan dengan penelitian sebelumnya (Ahmed et al., 2019; Derseh et al., 2020; Hailu et al., 2018; Negash et al., 2020). Kepatuhan minum ARV yang rendah menyebabkan penurunan supresi virus. Hal tersebut menimbulkan kejadian gagal virologik disertai progresivitas menjadi AIDS hingga kematian (Bezabhe et al., 2016). Penelitian prospektif Paterson dkk, terhadap 99 pasien HIV, dibutuhkan kepatuhan hingga 95% untuk dapat meningkatkan efisiensi kerja PI agar dapat menekan replikasi virus HIV (Paterson et al., 2000). Beberapa hal yang dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan seseorang antara lain usia, psikososial, kemampuan neurokognitif, jumlah pil yang harus diminum, dan efek samping yang dapat terjadi (Schaecher, 2013). Tingkat kepatuhan minum ARV sebesar 95% atau lebih tinggi ditemukan pada 47% pasien yang meminum 1 pil sehari, 41% pada pasien yang meminum 2 pil sehari dan 34% yang meminum 3 pil atau lebih dalam sehari (Sax et al., 2012). Efek samping obat juga ditemukan berhubungan dengan penurunan kepatuhan minum ARV. Efek samping gastrointestinal adalah penyebab utama penghentian obat (Al-Dakkak et al., 2013).

Jumlah CD4 juga termasuk salah satu faktor risiko yang sering dikaitkan dengan kejadian gagal virologik. Studi menemukan bahwa semakin rendah jumlah CD4 maka semakin tinggi jumlah VL dan semakin tinggi jumlah CD4 maka semakin rendah jumlah VL pada pasien HIV/AIDS. Mekanisme terjadinya hal tersebut dapat mencakup beberapa aspek yaitu infeksi HIV dapat secara langsung menyebabkan kematian sel T CD4, gangguan sintesis protein di dalam sel oleh virus HIV yang replikasi secara intraseluler dan kerusakan sel T CD4+ yang disebabkan sel T sitotoksik (Ma et al., 2018).

Studi ini juga memiliki beberapa kekurangan. Studi ini menggunakan sampel yang datang ke puskesmas atau rumah sakit sehingga tidak dapat dijadikan tolak ukur untuk

menggambarkan kondisi di populasi umum. Hal ini dikarenakan bahwa ada banyak populasi penderita HIV yang tidak melakukan kontrol secara rutin ke pusat kesehatan masyarakat. Selain itu, studi ini juga belum mempertimbangkan adanya kondisi medis lain yang terjadi selama perawatan yang dapat memengaruhi keberhasilan terapi HIV.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan ditemukan bahwa Proporsi kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS yang diterapi ARV selama minimal 12 bulan sebesar 35,1%. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS yang diterapi ARV selama minimal 12 bulan yaitu usia memulai ARV, IMT, Ko-Infeksi HIV-TB, stadium klinis WHO, durasi pemberian ARV, kepatuhan minum ARV, dan jumlah CD4. Risiko kejadian gagal virologik pasien HIV/AIDS yang diterapi ARV selama minimal 12 bulan meningkat sebesar 13,971 kali pada IMT *underweight*, 15,231 kali pada stadium klinis WHO III/IV, 12,306 kali pada tidak patuh minum ARV, dan 15,989 kali pada jumlah $CD4 \leq 200$ sel/ m^3 .

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada civitas akademika Universitas Sriwijaya yang telah mendukung penuh terselesaikannya artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakari, A., Issah, H., Mutaka, M. A. O., & Asumah, M. N. (2023). Determinants of virological failure in HIV patients on highly active antiretroviral therapy (HAART): a retrospective cross-sectional study in the upper east region of Ghana. *Venereology*, 2(1), 16–29.
- Ahmed, M., Merga, H., & Jarso, H. (2019). Predictors of virological treatment failure among adult HIV patients on first-line antiretroviral therapy in Woldia and Dessie hospitals, Northeast Ethiopia: a case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1–7.
- Al-Dakkak, I., Patel, S., McCann, E., Gadkari, A., Prajapati, G., & Maiese, E. M. (2013). The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*, 25(4), 400–414.
- Badri, M., Lawn, S. D., & Wood, R. (2008). Utility of CD4 cell counts for early prediction of virological failure during antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *BMC Infectious Diseases*, 8, 1–8.
- Bezabhe, W. M., Chalmers, L., Bereznicki, L. R., & Peterson, G. M. (2016). Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure: a meta-analysis. *Medicine*, 95(15), e3361.
- Brhane, B. G., Nibret, E., & Abay, G. K. (2017). HIV/AIDS treatment failure and its determinant factors among first line HAART patients at Felege-Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *J AIDS Clin Res*, 8(744), 2.
- Derseh, B. T., Shewayerga, B., Dagnaw Mekuria, A., & Admasu Basha, E. (2020). Virological treatment failure among adult HIV/AIDS patients from selected hospitals of North Shoa Zone, Amhara Region, Ethiopia. *Infection and Drug Resistance*, 4417–4425.
- Dworkin, M. S., Adams, M. R., Cohn, D. L., Davidson, A. J., Buskin, S., Horwitch, C., Morse, A., Sackoff, J., Thompson, M., & Wotring, L. (2005). Factors that complicate the

- treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 39(4), 464–470.
- Fentie Wendie, T., & Workneh, B. D. (2020). Prevalence and predictors of virological failure among adults living with HIV in South Wollo Zone, Northeast Ethiopia: a retrospective cohort study. *HIV/AIDS-Research and Palliative Care*, 393–402.
- Fibriani, A., Wisaksana, R., Indrati, A., Hartantri, Y., van de Vijver, D., Schutten, M., Alisjahbana, B., Sudjana, P., Boucher, C. A. B., & van Crevel, R. (2013). Virological failure and drug resistance during first line anti-retroviral treatment in Indonesia. *Journal of Medical Virology*, 85(8), 1394–1401.
- Fokam, J., Sosso, S. M., Yagai, B., Billong, S. C., Djubgang Mbadie, R. E., Kamgaing Simo, R., Edimo, S. V., Nka, A. D., Tiga Ayissi, A., & Yimiga, J. F. (2019). Viral suppression in adults, adolescents and children receiving antiretroviral therapy in Cameroon: adolescents at high risk of virological failure in the era of “test and treat.” *AIDS Research and Therapy*, 16, 1–8.
- Gupta-Wright, A., Fielding, K., van Oosterhout, J. J., Alufandika, M., Grint, D. J., Chimbayo, E., Heaney, J., Byott, M., Nastouli, E., & Mwandumba, H. C. (2020). Virological failure, HIV-1 drug resistance, and early mortality in adults admitted to hospital in Malawi: an observational cohort study. *The Lancet HIV*, 7(9), e620–e628.
- Hailu, G. G., Hagos, D. G., Hagos, A. K., Wasihun, A. G., & Dejene, T. A. (2018). Virological and immunological failure of HAART and associated risk factors among adults and adolescents in the Tigray region of Northern Ethiopia. *PloS One*, 13(5), e0196259.
- Kassa, D., Gebremichael, G., Alemayehu, Y., Wolday, D., Messele, T., & van Baarle, D. (2013). Virologic and immunologic outcome of HAART in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 infected patients with and without tuberculosis (TB) and latent TB infection (LTBI) in Addis Ababa, Ethiopia. *AIDS Research and Therapy*, 10, 1–12.
- Kim, S.-H., Gerver, S. M., Fidler, S., & Ward, H. (2014). Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Aids*, 28(13), 1945–1956.
- Kumar, P. (2016). Adult pulmonary tuberculosis as a pathological manifestation of hyperactive antimycobacterial immune response. *Clinical and Translational Medicine*, 5, 1–7.
- Kurniawan, F., Djauzi, S., Yuniastuti, E., & Nugroho, P. (2017). Faktor prediktor kegagalan virologis pada pasien HIV yang Mendapat terapi ARV lini pertama dengan kepatuhan berobat baik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia/ Vol*, 4(1).
- Ma, Y., Zhao, W., Shi, C., Wang, N., & Fan, T. (2018). Effects of HIV on metabolic and biological pathways of CD4+ T lymphocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(3), 2946–2950.
- Madhu, M., Udaya Kumar, V., Dhingra, S., Kumar, N., Singh, S., Ravichandiran, V., & Murti, K. (2022). Nutritional aspects of people living with HIV (PLHIV) amidst COVID-19 pandemic: an insight. *Current Pharmacology Reports*, 8(5), 350–364.
- Mamo, A., Assefa, T., Negash, W., Takelign, Y., Sahiledinigl, B., Teferu, Z., Mohammed, M., Solomon, D., Gezahegn, H., & Bekele, K. (2022). Virological and immunological antiretroviral treatment failure and predictors among HIV positive adult and adolescent clients in southeast Ethiopia. *HIV/AIDS-Research and Palliative Care*, 73–85.

- Megasari, N. L. A., & Wijaksana, I. K. E. (2023). Factors affecting HIV viral load of antiretroviral therapy-experienced and naïve individuals residing in Bali, Indonesia. *Malaysian J Med Heal Sci*, *19*, 111–115.
- Mesic, A., Spina, A., Mar, H. T., Thit, P., Decroo, T., Lenglet, A., Thandar, M. P., Thwe, T. T., Kyaw, A. A., & Homan, T. (2021). Predictors of virological failure among people living with HIV receiving first line antiretroviral treatment in Myanmar: retrospective cohort analysis. *AIDS Research and Therapy*, *18*, 1–12.
- Negash, H., Welay, M., Legese, H., Adhanom, G., Mardu, F., Tesfay, K., Gebrewahd, A., & Berhe, B. (2020). Increased virological failure and determinants among HIV patients on highly active retroviral therapy in Adigrat General Hospital, Northern Ethiopia, 2019: hospital-based cross-sectional study. *Infection and Drug Resistance*, 1863–1872.
- Nglazi, M. D., Kranzer, K., Holele, P., Kaplan, R., Mark, D., Jaspán, H., Lawn, S. D., Wood, R., & Bekker, L.-G. (2012). Treatment outcomes in HIV-infected adolescents attending a community-based antiretroviral therapy clinic in South Africa. *BMC Infectious Diseases*, *12*, 1–7.
- Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E. N., Squier, C., Wagener, M. M., & Singh, N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, *133*(1), 21–30.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2022 Tentang Penanggulangan Human Immunodeficiency Virus Acquired Immuno-Deficiency Syndrome, Dan Infeksi Menular Seksual (2022).
- Rajian, M., Gill, P. S., & Chaudhary, U. (2017). Effect of tuberculosis co infection on virological failure in HIV patients on first line of highly active antiretroviral therapy. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, *6*(1), 78–81.
- Rondonuwu, M. (2022). *Laporan eksekutif perkembangan penyakit HIV AIDS dan penyakit infeksi menular seksual triwulan I tahun 2022*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. https://siha.kemkes.go.id/portal/files_upload/Laporan_TW_1_2022.pdf
- Sax, P. E., Meyers, J. L., Mugavero, M., & Davis, K. L. (2012). Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One*, *7*(2), e31591.
- Schaefer, K. L. (2013). The importance of treatment adherence in HIV. *The American Journal of Managed Care*, *19*(12 Suppl), s231-7.
- Sumantri, R. (2013). Kegagalan Terapi Infeksi HIV/AIDS dan Resistensi Antiretroviral. *Global Medical & Health Communication (GMHC)*, *1*(1), 31–33.
- van Wyk, B. E., & Davids, L.-A. C. (2019). Challenges to HIV treatment adherence amongst adolescents in a low socio-economic setting in Cape Town. *Southern African Journal of HIV Medicine*, *20*(1), 1–7.
- World Health Organization. (2023). *HIV/AIDS*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Zuo, Z., Liang, S., Sun, X., Bussell, S., Yan, J., Kan, W., Leng, X., Liao, L., Ruan, Y., & Shao, Y. (2016). Drug resistance and virological failure among HIV-infected patients after a decade of antiretroviral treatment expansion in eight provinces of China. *PLoS One*, *11*(12), e0166661.