

Kegagalan Terapi Infeksi HIV/AIDS dan Resistensi Antiretroviral

Rachmat Sumantri

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung
Tim Penanggulangan HIV-AIDS RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Kegagalan pengobatan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) ditandai dengan kegagalan virologis, kegagalan imunologis, dan memburuknya keadaan klinis penderita. Kegagalan virologis mendahului kegagalan lainnya dan ditandai dengan *viral load* yang tidak menurun setelah 48 minggu pengobatan antiretroviral (ARV). Kegagalan imunologis ditandai dengan CD4 yang menurun. Faktor yang berperan dalam kegagalan terapi ARV adalah kepatuhan, efek samping obat yang menyebabkan penghentian obat, absorpsi buruk, dosis suboptimal, serta resistensi virus. Virus HIV akan bermutasi dengan jenis mutasi yang khas untuk setiap jenis obat ARV. Pemeriksaan resistensi ARV terdiri dari atas cara, genotip dan fenotip. Pemeriksaan genotip adalah pemeriksaan terhadap mutasi, sedangkan pemeriksaan fenotip adalah pemeriksaan *in vitro* untuk melihat langsung suseptibilitas ARV. Mutasi virus untuk tiap obat berbeda, ditandai dengan penggantian asam amino pada suatu kodon. Misalnya untuk lamivudin bila terdapat mutasi M184V, artinya metionin pada kodon 184 diganti dengan valin. Pemeriksaan mutasi virus perlu dilakukan jika diduga terjadi *virologic failure* akibat resistensi ARV, obat ARV yang diberikan harus segera diganti.

Kata kunci: ARV, HIV/AIDS, kegagalan pengobatan, mutasi

Treatment Failure in HIV Infection/AIDS and Anti Retroviral Resistance

Abstract

Treatment failure in HIV patient is usually marked by virological failure, immunological failure, and clinical deterioration of the patient. Virological failure preceded other failures and characterized by no decrease in viral load after 48 weeks of anti retroviral treatment. Immunological failure is characterized by CD4 decreased. Factors contributed to the failure of ARV treatment are adherence to treatment, side effects of drugs that cause drug withdrawal, poor absorption, suboptimal dosage, as well as virus resistance. It is known that virus mutation is typical for every type of anti retroviral. HIV will mutate according to the type of mutation which is typical for each type of ARV drugs. ARV resistance examination consists of two methods, genotype and phenotype. Genotype detection is the examination to detect mutation, whereas phenotype detection is the direct examination of *in vitro* susceptibility to anti retroviral drugs. Mutation of the virus from each drug is different, characterized by amino acid replacement at a codon. For example, when lamivudine M184V mutation is found, methionine at codon 184 is replaced by valine. Examination of viral mutation should be done if virological failure is suspected to cause ARV resistance and the suspected drug should immediately be replaced.

Key words: ARV, HIV/AIDS, mutation, treatment failure

Pendahuluan

Acquired immuno deficiency syndrome (AIDS) mulai dikenal pada awal tahun 80-an. Kasus pertama AIDS di Indonesia didiagnosis pada tahun 1987, pada seorang wisatawan bangsa Belanda di Bali. Sejak itu prevalensi kasus AIDS mulai terus meningkat di negeri kita. Saat ini sindrom akibat infeksi HIV yang menyebabkan AIDS sudah merupakan infeksi yang dapat dikontrol berkat tersedianya pengobatan dengan obat antiretroviral (ARV). Pengobatan dengan obat ARV dikenal dengan istilah *highly active anti retroviral therapy* atau HAART.¹

Kegagalan pengobatan infeksi HIV terjadi bila infeksi HIV tidak dapat dikontrol dengan pengobatan yang diberikan. Terdapat 3 jenis kegagalan, yaitu kegagalan virologis, kegagalan imunologis, dan memburuknya keadaan klinis penderita. Kegagalan terapi dapat terjadi secara sendiri-sendiri atau bersamaan. Kegagalan virologis (*virological failure*) terjadi bila ARV tidak dapat mengurangi jumlah virus atau *viral load* tidak menurun. Hal ini timbul bila *viral load* masih terdeteksi setelah 48 minggu pengobatan. *Viral load* yang tidak terdeteksi berarti jumlah HIV terlalu rendah untuk dapat dideteksi oleh alat yang dipakai. Saat ini alat yang tersedia sudah dapat mendeteksi jumlah virus sampai 20 kopi/mm³. Secara umum *viral load* tidak akan terdeteksi setelah 6 bulan pengobatan intensif dengan ARV. Kegagalan virologis biasanya merupakan kegagalan pertama, kemudian diikuti oleh kegagalan imunologis, dan terakhir ditandai dengan memburuknya keadaan klinis penderita.^{1,2}

Faktor-faktor yang merupakan risiko untuk terjadinya kegagalan terapi adalah kepatuhan minum obat kurang baik, resistensi obat, efek samping ARV yang menyebabkan penderita menghentikan minum obat, keadaan kesehatan penderita sangat buruk pada awal pengobatan sehingga obatnya tidak dapat diserap dengan baik, atau pengetahuan dokter yang memberi ARV kurang memadai sehingga dosis obatnya suboptimal.^{1,2}

Kegagalan imunologis dapat terjadi apabila sistem imun penderita tidak bereaksi dengan pemberian ARV, ditandai dengan penurunan jumlah CD4 atau jumlah CD4 tidak meningkat. Memburuknya keadaan klinis penderita ditandai dengan terjadinya keadaan yang biasa menyertai infeksi HIV seperti infeksi oportunistik yaitu

pneumonia pneumosistis, herpes berulang, tuberkulosis paru, dan lain sebagainya.

Bila terjadi kegagalan pengobatan maka berbagai hal yang dapat menimbulkan kegagalan tersebut harus dievaluasi. Riwayat pengobatan, efek samping obat, kepatuhannya minum obat, akan selalu menjadi perhatian utama sebelum dinyatakan bahwa pengobatan tersebut gagal. Salah satu yang harus menjadi perhatian adalah tes resistensi obat yang hanya dapat dilakukan di sarana kesehatan yang cukup lengkap.¹⁻³

Pada tulisan ini dipaparkan mutasi virus HIV yang menyebabkan resistensi ARV, agar para klinisi dapat mengelola penderita HIV-AIDS khususnya dalam pemberian ARV.

Resistensi ARV

Supresi HIV secara terus menerus sampai virus tidak terdeteksi adalah tujuan utama pemberian ARV. Virus HIV sebagaimana virus lainnya akan bermutasi sesuai dengan sifatnya, mutasi ini akan menentukan daya replikasi virus, sehingga terjadi resistensi obat ARV. Pada penderita infeksi HIV yang tidak diobati, virus akan bereplikasi berjumlah jutaan setiap harinya. Terdapat dua jenis populasi virus HIV, pertama jenis *wild-type* yaitu virus HIV yang sama sifatnya dengan induknya sebelum pemberian ARV dan kedua adalah jenis virus mutan yang resisten terhadap ARV.^{2,3}

Terdapat dua jenis pemeriksaan resistensi terhadap obat ARV, yaitu pemeriksaan genotip dan pemeriksaan fenotip. Pemeriksaan genotip adalah pemeriksaan untuk mengidentifikasi terjadinya mutasi, sedangkan pemeriksaan fenotip adalah pemeriksaan *in vitro* untuk melihat langsung suseptibilitas (*susceptibility*) terhadap ARV. Pemeriksaan genotip pada saat ini merupakan pemeriksaan standar untuk mengetahui kemungkinan resistensi ARV.

Mutasi yaitu bilamana terdapat perubahan asam amino pada rantai timidin (*thymidine*). Penamaan mutasi yaitu dengan huruf besar pertama yang menggambarkan asam amino yang digantikan, diikuti oleh nomor *codon*, kemudian diakhiri dengan huruf besar menggambarkan asam amino yang menggantikannya, misalnya M184V artinya terdapat mutasi pada *codon* 184, metionin (M) diganti oleh valin (V).²⁻⁴

Terdapat 3 (tiga) jenis ARV yang tersedia di Indonesia. Pertama adalah golongan *nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), contoh

yang ada di Indonesia adalah zidovudin (AZT), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), tenofovir (TDF), didanosin (ddI), dan emtricitabin (FTC). Kedua, *non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), contohnya adalah nevirapin (NVP) dan efavirenz (EFV). Golongan ketiga yaitu *protease inhibitor* (PI) seperti lopinavir/ritonavir (Lpv/r).

Beberapa nama asam amino beserta dengan singkatannya antara lain I (*isoleucine*), L (*leucine*), V (*valine*), F (*phenylalanine*), M (*methionine*), C (*cysteine*), A (*alanine*), G (*glycine*), P (*proline*), T (*threonine*), S (*serine*), Ym (*tyrosine*), W (*tryptophan*), Q (*glutamine*), N (*asparagine*), H (*histidine*), E (*glutamic acid*), D (*aspartic acid*), K (*lysine*), dan R (*arginine*). Mutasi untuk golongan NRTI disebut *thymidine analogue mutation* (TAM), sedangkan untuk AZT mutasi yang dikenal yaitu M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E. Mutasi d4T adalah M41L, K65R, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E. Pada mutasi untuk kedua jenis ARV yaitu AZT dan d4T terdapat jalur dikotomis yaitu T215Y, M41L, L210W, yang bersifat resistensi tingkat tinggi terhadap keduanya dengan disertai resistensi silang dengan NRTI lain. D67N, K70R, K219Q/E menunjukkan resistensi tingkat rendah untuk AZT dan d4T, dan kurang beresistensi silang dengan NRTI lain, hal ini biasanya timbul pada penggunaan AZT monoterapi.²⁻⁴ Lamivudin menunjukkan mutasi pada K65R, M184V/I. Pada ARV golongan NNRTI sangat banyak mutasi yang dapat dijumpai dengan sebaran antara *codon* 100 dan *codon* 225, mutasinya disebut *resistance associated mutation* (RAM). Sebagai contoh untuk efavirenz mutasinya adalah L100I, K101P, K103N, V106M, V108I, Y181C/I, Y188L, G190S/A, dan P225H, sedangkan untuk nevirapin adalah L100I, K101P, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I, Y188C/L/H, G190A. Tenofovir hanya sedikit menunjukkan mutasi, yaitu K65R dan K70E, serta prevalensinya rendah, sehingga tenofovir sampai saat ini masih poten. Mutasi pada

protease inhibitor disebut *protease resistance associated mutation* (PRAM). Contoh untuk Lpv/r yaitu L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54V/L/A/M/T/S, L63P, A71V/T, G73S, L76V, V82A/F/T, I84V, dan L90M.²⁻⁴

Masing-masing golongan ARV memperlihatkan jenis mutasi yang berbeda tetapi kadang-kadang menunjukkan jenis mutasi yang bersamaan.

Simpulan

Kegagalan pengobatan HIV/AIDS ditandai dengan *viral load* yang terdeteksi, CD4 yang rendah, dan keadaan penderita yang memburuk. Salah satu hal yang perlu diperhatikan adalah mutasi virus yang akan menyebabkan resistensi terhadap obat ARV tertentu. Para klinisi perlu mengetahui jenis mutasi virus HIV dalam mengobati infeksi HIV agar supresi virus dapat dipertahankan dengan pemilihan ARV yang tepat dan benar.

Daftar Pustaka

1. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, dkk. Update of the resistance mutation in HIV-1: December 2010. *Top HIV Med.* 2010;18(5):156-63.
2. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis.* 2010;50:872-9.
3. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutation and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systemic review and pooled analysis. *JAMA.* 2011;305:1327-34.
4. Kozal MJ. Drug resistance testing in the clinical management of HIV infection. [diunduh 2 Maret 2011]. Tersedia dari: <http://www.uptodate.com>.