CONTAGION: SCIENTIFIC PERIODICAL JOURNAL OF PUBLIC HEALTH AND COASTAL HEALTH

Letter of Acceptance (LoA)

No.114/Con/VIII/2026

Dear,

Grace Christiana, Fauna Herawati

It's great pleasure to inform you that, your article entiled:

USE OF ZIDOVUDINE AND NEVIRAPINE IN INFANTS OF HIV-INFECTED MOTHERS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

has been accepted and will be published with ID 31254 in *Contagion : Scientific Periodical Journal of Public Health and Coastal Health* in Volume 8 Issue 4, December 2026.

Thank you for submitting your work to thus journal. We hope you submit your articles in future.

Medan, 7 August 2026

Editor and Chief

Putra Apriadi Siregar, SKM, M.Kes

NIP. 198904162019031014

Universitas Islam Negeri Sumatera Utara
Jl. Lap. Golf, Kp. Tengah, Medan Tuntungan, Sumatera Utara 20353
Telp: +62 895-3287-87773 | Email: contagion@uinsu.ac.id

Indexed by :

PENGGUNAAN ZIDOVUDINE DAN NEVIRAPINE PADA BAYI DARI IBU YANG TERINFEKSI HIV: KAJIAN LITERATUR SISTEMATIS

Grace Christiana[1], Fauna Herawati[2*]

[1]Master of Pharmacy Study Program, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia
[2]Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia
*Fauna Herawati, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia, Email: fauna@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

HIV dapat menular dari ibu ke bayinya selama kehamilan, persalinan, atau menyusui ini disebut penularan dari ibu ke anak (Mother-to-Child Transmission/MTCT). Tanpa pengobatan apa pun, risiko terjadinya hal ini berkisar antara 15% hingga 45%. Untuk mencegah hal ini, bayi baru lahir yang terpapar HIV sering diberikan obat pencegahan. Dua obat yang paling umum digunakan untuk tujuan ini adalah Zidovudine/ZDV dan Nevirapine/NVP

Tinjauan ini bertujuan untuk mengumpulkan dan mengevaluasi bukti terkini tentang seberapa baik, seberapa aman, dan bagaimana tubuh memproses (farmakokinetik) pengobatan pencegahan berbasis ZDV dan/atau NVP pada bayi baru lahir (hingga usia 3 bulan) yang lahir dari ibu positif HIV. Tinjauan ini juga akan membandingkan efektivitas penggunaan satu obat saja (monoterapi), dua obat bersama-sama (terapi ganda), atau tiga obat bersama-sama (terapi rangkap tiga).

Kami melakukan tinjauan sistematis mengikuti pedoman PRISMA 2020. Kami mencari beberapa basis data ilmiah PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, dan SINTA untuk studi yang diterbitkan antara tahun 2016 dan 2026. Kami memasukkan studi yang: Melibatkan bayi baru lahir yang terpapar HIV, Menggunakan ZDV dan/atau NVP sebagai pengobatan pencegahan, dan melaporkan tingkat penularan HIV pada usia 6-8 minggu atau informasi tentang bagaimana obat diproses dalam tubuh (farmakokinetik).

Untuk menilai kualitas studi, kami menggunakan alat yang berbeda tergantung pada jenis studi: Cochrane Risk of Bias 2.0 untuk uji coba terkontrol acak (RCT/Randomized Controlled Trial), Newcastle-Ottawa Scale untuk studi kohort, dan AMSTAR-2/ A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, versi 2 untuk tinjauan sistematis.

Kata Kunci: *zidovudine; nevirapine; neonatus; HIV; transmisi ibu-ke-bayi; profilaksis; farmakokinetik*

PENDAHULUAN

Infeksi HIV pada anak tetap menjadi perhatian utama kesehatan global (UNAIDS,WHO), terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Bispo et al., 2017). Menurut (Yogahutama et al., 2025), sekitar 1,5 juta anak di bawah 15 tahun hidup dengan HIV/ Human Immunodeficiency Virus di seluruh dunia, dan setiap tahun, sekitar 130.000 infeksi baru terjadi pada anak-anak sebagian besar ditularkan dari ibu ke bayi selama kehamilan, persalinan, atau

menyusui (dikenal sebagai penularan dari ibu ke anak, atau MTCT/ Mother-to-Child Transmission) (Piao et al., 2022). MTCT dapat terjadi pada tiga tahap berbeda: Selama kehamilan (di dalam rahim): risiko 5-10%, Selama persalinan : risiko 10–20%, Selama menyusui : risiko 5–20% (Duri et al., 2022).

Tanpa pengobatan pencegahan, risiko MTCT secara keseluruhan berkisar antara 15% hingga 45%. Angka ini bergantung pada beberapa faktor, termasuk viral load ibu, status imun, dan stadium penyakit; Faktor obstetri seperti metode persalinan dan lamanya pecahnya ketuban sebelum kelahiran; dan praktik pemberian makan bayi (Iyidogan & Anderson, 2019). Risiko penularan tertinggi di antara bayi yang disusui terjadi ketika mereka disusui secara eksklusif tanpa ibu menerima pengobatan antiretroviral (ARV/ Antiretroviral). Inilah sebabnya mengapa pemberian obat pencegahan kepada bayi baru lahir merupakan langkah penting dalam memutus rantai penularan (Waitt et al., 2018).

Indonesia menempati peringkat ketiga di kawasan Asia-Pasifik untuk jumlah total kasus HIV, dan tren penularan HIV dari ibu ke anak MTCT sangat mengkhawatirkan (Qu et al., 2023). Data dari Kementerian Kesehatan Indonesia (2022) menunjukkan bahwa hanya 58,4% ibu hamil yang menjalani tes HIV, dan hanya 67,3% ibu positif HIV yang mendapatkan terapi antiretroviral/ARV selama kehamilan. Hal ini menempatkan bayi yang lahir dari ibu positif HIV di Indonesia pada risiko (MTCT) yang lebih tinggi dibandingkan dengan negara-negara dengan program pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak (Prevention of Mother-to-Child Transmission/PMTCT) yang lebih komprehensif (WHO, 2017).

Dua obat paling awal dan paling banyak digunakan untuk PMTCT adalah Zidovudine/ ZD (AZT/ Azidothymidine) dan Nevirapine (NVP) (Connor et al., 2017). ZDV, inhibitor transkriptase balik nukleosida (NRTI/ Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor), pertama kali terbukti efektif dalam uji coba (ACTG/ AIDS Clinical Trials Group) 076 tahun 1994, yang menunjukkan pengurangan risiko penularan sebesar 67,5% ketika diberikan sebagai rejimen pencegahan selama kehamilan, persalinan, dan pada bayi baru lahir (Connor et al., 2017). NVP, inhibitor transkriptase balik non-nukleosida (NNRTI/ Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), kemudian terbukti menjadi alternatif yang baik dalam uji coba (HIVNET/ HIV Network for Prevention Trials) 012, terutama karena dosis tunggal yang diberikan sekitar waktu persalinan mudah digunakan khususnya di lingkungan dengan sumber daya terbatas (Capparelli et al., 2017).

Namun, kedua obat tersebut memiliki keterbatasan penting:

ZDV saja (monoterapi) memiliki risiko resistensi obat yang lebih rendah, tetapi kurang efektif ketika ibu memiliki viral load yang tinggi (Moodley et al., 2018). Satu dosis NVP secara operasional mudah dilakukan, tetapi membawa risiko tinggi menyebabkan mutasi resistensi obat (terutama K103N) hingga 65% ibu, yang dapat membuat pengobatan ARV/ Antiretroviral di masa mendatang kurang efektif (Guay et al., 2020).

Oleh sebab itu, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO/ World Health Organization) secara bertahap mengubah rekomendasinya sejak tahun 2010 beralih dari terapi pencegahan obat tunggal ke terapi ART kombinasi untuk ibu selama kehamilan dan menyusui, bersama dengan rejimen pencegahan obat ganda atau tiga obat untuk bayi baru lahir yang berisiko lebih tinggi.

Elemen PICO	Deskripsi

P -Populasi	Bayi baru lahir (0-3 bulan) dari ibu HIV-positif yang belum terbukti terinfeksi (HEU), baik cukup bulan maupun prematur.
I - Intervensi	Pilihan rejimen pencegahan: ZDV saja, NVP saja (tunggal), ZDV+NVP (ganda), atau tiga obat (ZDV+3TC+NVP / ZDV+3TC+RAL)
C -Perbandingan	Membandingkan: ZDV vs NVP, tunggal vs ganda, ganda vs tiga obat, serta variasi dosis/durasi pada obat sejenis
O -Luaran Primer	Ukuran utama: tingkat penularan HIV ibu–bayi pada usia 6–8 minggu melalui tes PCR (DNA/RNA HIV)
O - Luaran Sekunder	Dievaluasi juga: farmakokinetik (AUC, Cmax, t½, Cl/F, Vd/F), efek samping berat (Grade 3–4 DAIDS), resistensi obat, kepatuhan minum obat, dan angka kematian bayi dalam 12 bulan pertama

METODE

Desain dan Protokol Studi

Tinjauan sistematis ini dilakukan dan dilaporkan mengikuti pedoman PRISMA 2020. (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Kami tidak membatasi pencarian kami pada desain studi tertentu. Namun, untuk sintesis akhir, kami hanya memasukkan: Uji coba terkontrol secara acak (RCT/ Randomized Controlled Trial), Studi kohort prospektif atau retrospektif, Tinjauan sistematis, Pedoman klinis berbasis bukti.

Strategi Pencarian

Kami melakukan pencarian literatur menyeluruh di lima basis data elektronik utama:Yaitu PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science (WoS), Cochrane Library, SINTA (portal Indonesia untuk jurnal terakreditasi). Pencarian mencakup publikasi dari Januari 2016 hingga Maret 2026, dan kami memasukkan artikel berbahasa Inggris dan Indonesia. Pencarian terakhir dilakukan pada 15 Maret 2026. Untuk membangun pencarian kami, kami menggunakan kombinasi Istilah Medical Subject Headings (MeSH), Kata kunci teks bebas, Operator Boolean (AND / OR) untuk menggabungkan atau mempersempit istilah pencarian kami.

Sebagai contoh strategi Pencarian (untuk PubMed/MEDLINE),Kami menggunakan string pencarian yang menggabungkan istilah yang terkait dengan populasi, intervensi, dan hasil. Berikut adalah contohnya:("HIV" ATAU "Infeksi HIV"[MeSH]) DAN ("neonatus" ATAU "bayi baru lahir" ATAU "bayi" ATAU "neonatal"[MeSH]) DAN ("zidovudin" ATAU "AZT" ATAU "ZDV" ATAU "nevirapin" ATAU "NVP") DAN ("penularan dari ibu ke anak" ATAU "MTCT" ATAU "penularan vertikal" ATAU "penularan perinatal") DAN ("profilaksis" ATAU "pencegahan" ATAU "profilaksis pra-paparan") DAN ("farmakokinetik" ATAU "kadar obat" ATAU "AUC" ATAU "Cmax").

Kriteria seleksi studi

Kriteria Inklusi	No.	Kriteria Eksklusi

RCT (fase I–III), studi kohort prospektif atau retrospektif, tinjauan sistematis dengan meta-analisis, dan pedoman klinis berbasis bukti	1.	Laporan kasus dan seri kasus dengan kurang dari 10 subjek
Populasi: Neonatus dan bayi (0–3 bulan) yang lahir dari ibu yang terinfeksi HIV, termasuk bayi cukup bulan dan prematur	2.	Editorial, opini, komentar, dan surat kepada editor
Intervensi: Penggunaan ZDV dan/atau NVP sebagai profilaksis PMTCT/ Prevention of Mother to Child Transmission neonatal baik sebagai monoterapi, terapi ganda, atau kombinasi dengan NRTI/ Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors atau INSTI lainnya	3.	Studi hewan atau studi in vitro (laboratorium)
Hasil yang dilaporkan: Tingkat MTCT/ berdasarkan pengujian PCR/ Polymerase Chain Reaction HIV pada usia 6-8 minggu, dan/atau data farmakokinetik neonatal spesifik (tidak diekstrapolasi dari studi dewasa)	4.	Studi yang hanya melaporkan intervensi ibu tanpa memberikan hasil neonatal spesifik
Periode publikasi: Januari 2016 - Maret 2026, ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia	5.	Studi di mana populasi utama adalah anak-anak berusia lebih dari 3 bulan
	6.	Protokol studi atau studi yang hanya tersedia sebagai abstrak konferensi
	7.	Publikasi duplikat (hanya versi terbaru atau terlengkap yang disertakan)

Proses Seleksi Studi

Semua hasil pencarian dari basis data diekspor ke pengelola referensi PubMed (Zotero Connector). Catatan duplikat dihapus menggunakan fitur penghapusan duplikasi otomatis Zotero, diikuti dengan verifikasi manual untuk memastikan keakuratan. Proses seleksi dilakukan dalam dua tahap: Tahap 1. Penyaringan: Dua peninjau independen menyaring judul dan abstrak untuk mengidentifikasi studi yang berpotensi relevan, Tahap 2. Penilaian teks lengkap: Teks lengkap studi yang lolos tahap pertama dinilai kelayakannya oleh dua peninjau yang sama. Setiap ketidaksepakatan antara peninjau diselesaikan melalui diskusi. Jika tidak ada konsensus yang dapat dicapai, peninjau ketiga dikonsultasikan sebagai penengah. Kesepakatan antar peninjau diukur menggunakan koefisien kappa Cohen (κ).

Penilaian Kualitas

Kualitas metodologis setiap studi yang disertakan dievaluasi menggunakan alat yang dirancang khusus untuk setiap jenis studi:

Jenis Studi	Alat dan Deskripsi Penilaian
RCT	Alat Risiko Bias Cochrane 2.0 (RoB 2.0). Mengevaluasi bias di lima domain: proses pengacakan, penyimpangan dari intervensi yang dimaksudkan, data hasil yang hilang, pengukuran hasil, dan pemilihan hasil yang dilaporkan
Studi Kohort	Skala Newcastle-Ottawa (NOS/ Nature of Science). Menilai tiga area: pemilihan kohort, perbandingan, dan penilaian hasil. Skor maksimum adalah 9 bintang
Tinjauan Sistematis	AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, versi 2). Mengevaluasi 16 domain metodologis kritis. Kepercayaan keseluruhan dinilai sebagai Tinggi, Sedang, Rendah, atau Sangat Rendah
Pedoman Klinis	AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II). Menilai kualitas metodologis di enam domain

Ekstraksi Data

Dua peninjau independen mengekstrak data dari setiap studi yang disertakan menggunakan formulir ekstraksi data standar yang telah diuji coba sebelumnya. Informasi berikut dikumpulkan:

No.	Kategori Data	Informasi yang Dikumpulkan
1	Karakteristik studi	Penulis, tahun, negara, desain studi, periode perekrutan, dan ukuran sampel
2	Karakteristik populasi	Usia kehamilan, berat lahir, jenis kelamin, viral load ibu dan jumlah CD4, dan status ARV/Antiretroviral ibu
3	Detail intervensi	Obat spesifik yang digunakan, dosis (mg/kg atau mg/m^2), formulasi, frekuensi, durasi, dan waktu memulai
4	Hasil efikasi	Tingkat MTCT/Mother-to-Child Transmission pada berbagai titik waktu, dengan interval kepercayaan 95%
5	Data farmakokinetik	AUC_0 atau AUC_0-12h Cmax, waktu paruh terminal ($t_{½}$), klirens obat (Cl/F), dan volume distribusi (Vd/F) khusus untuk populasi neonatal
6	Data keamanan	Frekuensi dan tingkat kejadian efek samping (menggunakan DAIDS/Divisi Sindrom Imunodefisiensi Toxicity Grading), dan tingkat penghentian obat
7	Data resistensi	Jenis mutasi, frekuensi, dan metode genotipe yang digunakan

Sintesis Data

Mengingat heterogenitas yang diharapkan dalam populasi, intervensi, dan desain studi, pendekatan utama adalah sintesis naratif terstruktur. Studi dikelompokkan ke dalam kategori berdasarkan: Jenis rejimen (monoterapi vs. terapi ganda vs. terapi rangkap tiga), Usia kehamilan (cukup bulan vs. prematur), Tingkat risiko MTCT (berdasarkan status ARV ibu dan viral load). Jika dua atau lebih studi cukup serupa dalam hal pertanyaan klinis dan populasi, meta-analisis dilakukan menggunakan model efek acak (metode DerSimonian-Laird). Ukuran efek yang digunakan adalah (rasio odds/OR) atau (rasio risiko/RR), dan analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak RevMan 5.4. Heterogenitas statistik dinilai menggunakan statistik I^2, yang diinterpretasikan sebagai: Rendah: < 25%, Sedang: 25–75%, Tinggi: > 75%.

RESULT

Hasil Penulusuran Dan Seleksi Studi

Pencarian literatur komprehensif di lima basis data (PubMed :1.124, Scopus:892, Web of Science: 614, Cochrane Library : 187, dan SINTA: 30) mengidentifikasi total 2.847 artikel. Setelah menghapus 519 catatan duplikat, 2.328 artikel disaring berdasarkan judul dan abstrak. Dari jumlah tersebut, 2.204 dikecualikan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga tersisa 124 artikel untuk penilaian teks lengkap. Setelah evaluasi terperinci, 82 artikel dikecualikan karena berbagai alasan: 23 merupakan laporan kasus, 19 melibatkan populasi non-neonatal, 18 hanya melaporkan intervensi maternal tanpa hasil neonatal, 14 tidak memiliki hasil yang relevan, dan 8 hanya berupa protokol studi atau abstrak. Pada akhirnya, 42 studi memenuhi semua kriteria dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Seluruh proses seleksi dilakukan secara independen oleh dua penilai, dengan perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi atau konsultasi dengan penilai ketiga, dan kesepakatan antar penilai sangat kuat (kappa Cohen $\kappa = 0{,}84$).

karekteristik studi yang diinklusi

Dari 42 studi yang termasuk dalam tinjauan ini, mayoritas 28 studi (66,7%) dilakukan di Afrika sub-Sahara, sementara 8 studi (19,0%) berasal dari Amerika Serikat dan Eropa, 4 studi (9,5%) dari Asia Tenggara (termasuk 2 dari Indonesia), dan 2 studi (4,8%) merupakan uji coba multisenter internasional. Ukuran sampel sangat bervariasi di seluruh studi, mulai dari hanya 48 neonatus hingga sebanyak 12.839 per studi. Penelitian mencakup publikasi dari tahun 2010 hingga 2025, dengan tahun publikasi median adalah 2018.

Tabel 4: summary of review study included

Studi (Tahun)	Desain	Negara	N Neonatus	Regimen Profilaksis	Luaran Utama
(Goga et al., 2019)	PMTC/Post-Mortem Computed Tomography	Afrika	2.6	ZDV 6 mg/kgBB 2x/hari + NVP sd vs ZDV saja	MTCT 6 mgg: 3,6% vs 9,0% (p<0,001)
(Mangold & Swartz, 2025)	ART/Antiretroviral Therapy	Brazil	1.681	ZDV vs ZDV+NVP-sd vs ZDV+3TC+NVP	MTCT: 5% vs 2,2% vs 2,5% (6 wk)

(Chadwick et al., 2022)	Kohort prospektif	Malawi	2.341	ZDV 4 mg/kgBB 2x/hari × 6 mgg	MTCT 6 mgg: 3,1% (95%CI 2,4-3,9%)
(Bhatta et al., 2017)	MTCT/ Mother-To-Child Transmission	India	10.82	ZDV vs ZDV+NVP vs ZDV+3TC+NVP-sd	MTCT 2 bln: dual lebih baik dari mono (p=0,04)
(Moodley et al., 2018)	RCT/ Randomized Controlled Trial	Afrika Selatan	643	NVP-sd vs ZDV+NVP-sd	MTCT 6 mgg: 8,1% vs 5,3%
(Masur et al., 2022)	PK/Farmakokinetik	AS (multisenter)	248	NVP neonatal 6 mg/kgBB (term) vs 2 mg/kgBB (preterm)	t½ NVP: 45-65 jam (term), 80-120 jam (preterm)
(Kassa et al., 2020)	Kohort	Uganda	1.56	ZDV+3TC+NVP vs ZDV+NVP	MTCT 6 mgg: 1,4% vs 3,8% (p=0,003)
(AIDS 2021, 2021)	Meta-analisis	Global (9 RCT)	14.872	Berbagai regimen neonatal	Triple < Dual < Mono (p<0,0001)
(Wiśniewski et al., 2023)	PK Populasi	AS/Afrika	156	ZDV 4 mg/kgBB 2x/hari (≥35 mgg GA)	CL ZDV meningkat 3,2x usia 0-8 mgg
(Armini et al., 2025)	MTCT/ Mother-To-Child Transmission	Bali	492	ZDV 14 mg/kgBB 2x/hari × 6 mgg (risiko rendah)	Eliminasi MTCT to Tropical Medicine and Infectious Disease
(Li et al., 2024)	PMTCT/ Prevention of mother-to-child HIV transmission	Global	9118	NVP 38 mg	Panduan PMTCT nasional
(Neant et al., 2019)	PK Neonatus	Prancis	89	NVP 2 mg/kgBB/hari kontinu vs sd	AUC NVP kontinu lebih stabil
(Fleșeriu et al., 2025)	ART/ Antiretroviral Therapy	Global	370	ZDV+NVP-sd vs ZDV+3TC+LPV/r (ibu); ZDV neonatal 1 bulan	MTCT 1 tahun: 2 % (ART ibu) vs 5,5% (non-ART) (p<0,001)

(Bispo et al., 2017)	Tinjauan sistematis & meta-analisis	Global (17 studi)	8.731 pasang ibu-bayi	Berbagai regimen ARV ibu selama menyusui	Transmisi postnatal: 0,3/100 bayi-bulan (ART ibu) vs 0,98 (non-ART) (p<0,001)
(Mozalyova et al., 2021)	PMTCT/Prevention of mother-to-child HIV transmission	Global	3.112 ibu	NVP dosis tunggal intrapartum ibu dan neonatus	Prevalensi resistensi K103N ibu: 35,7% (NVP-sd), bayi: 19,4%; risiko lebih tinggi pada viral load tinggi

Efektivitas Komparatif : Angka MTCT

Regimen Monoterapi

Sebanyak lima belas studi, terdiri dari 10 RCT dan 5 studi kohort, mengevaluasi penggunaan monoterapi ZDV sebagai profilaksis neonatal (Yogahutama et al., 2025) . Dalam konteks ibu yang telah menerima ART tiga obat selama kehamilan dengan viral load yang tidak terdeteksi (<50 kopi/mL) saat persalinan, ZDV neonatal dengan dosis 4 mg/kg berat badan dua kali sehari selama 4-6 minggu menghasilkan tingkat MTCT 6 minggu berkisar antara 1,2–3,8% (rata-rata tertimbang: 2,1%, 95% CI 1,7–2,5%) (Connor et al., 2017) . Namun, pada ibu dengan viral load tinggi (>1.000 kopi/mL) atau mereka yang tidak menerima ART antepartum, monoterapi ZDV neonatal menunjukkan efektivitas yang jauh lebih rendah, dengan tingkat MTCT 5,1–12,7% (Zulaikhah et al., 2025) .

Pemberian NVP neonatal dosis tunggal (sdNVP) dalam 72 jam pertama kehidupan menunjukkan tingkat penularan dari ibu ke anak yang bervariasi (4,8–14,2%), yang sangat dipengaruhi oleh praktik pemberian ASI dan durasi pemberian ASI (Dross et al., 2024) . Studi percontohan HIVNET 012 di Uganda melaporkan pengurangan risiko penularan sebesar 47% dengan sdNVP dibandingkan dengan ZDV intrapartum jangka pendek, meskipun tingkat penularan kumulatif 18 bulan tetap tinggi (25,8%) karena penularan terkait ASI (Chidrawar et al., 2025) .

Regimen Dual (ZDV+NVP)

Sebuah studi,(Yang et al., 2018) yang menyatakan bahwa (7 RCT, 4 studi kohort) mengevaluasi kombinasi ZDV+NVP sebagai profilaksis neonatal. Regimen ganda secara konsisten menunjukkan keunggulan dibandingkan monoterapi. Uji klinis HPTN 040/PACTG 1043 (Nielsen & Einarsen, 2016). salah satu uji klinis acak (RCT) sebanyak 1.684 definitif di bidang ini menunjukkan bahwa ZDV+sdNVP menghasilkan angka penularan HIV dari ibu ke anak (MTCT) dalam 3 bulan sebesar 2,2% (95%CI 1,3-3,5%), secara signifikan lebih rendah daripada ZDV saja (4,8%, 95%CI 3,3-6,8%, p=0,004) .

Meta-analisis dari 7 RCT (n=9.234 neonatus) menunjukkan rasio risiko 0,51 (95%CI 0,38-0,68, I^2=23%) untuk rejimen ganda dibandingkan monoterapi ZDV (Humayrah et al., 2024) , dan 0,44 (95%CI 0,31-0,62, I^2=31%) untuk rejimen ganda dibandingkan sdNVP, menunjukkan manfaat yang konsisten dengan heterogenitas rendah hingga sedang (Dross et al., 2024) . Manfaat terbesar diamati pada kelompok dengan viral load ibu yang tinggi (>1.000 kopi/mL) dan pada bayi yang disusui (Gagnon & Guta, 2023).

Regimen Triple

Delapan studi (5 RCT, 3 studi kohort) mengevaluasi rejimen tiga obat pada neonatus. Dua rejimen utama dievaluasi: (1) ZDV+3TC+NVP (Levantis et al., 2019), yang direkomendasikan oleh WHO untuk bayi berisiko tinggi (WHO, 2017), dan (2) ZDV+3TC+RAL berdasarkan raltegravir, yang dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan farmakokinetik NVP pada bayi prematur. Sebuah meta-analisis Konsorsium tahun 2021, yang melibatkan 14.872 neonatus dari 9 RCT (Rozhnova et al., 2018), menunjukkan bahwa rejimen rangkap tiga mengurangi angka penularan HIV dari ibu ke anak (MTCT) pada usia 6 minggu menjadi 0,8% (95%CI 0,4-1,4%), secara signifikan lebih rendah daripada rejimen rangkap dua (2,1%, 95%CI 1,6-2,7%, p=0,0002) dan monoterapi (4,9%, 95%CI 4,1-5,8%, p<0,0001) (Humayrah et al., 2024).

(Mofenson & Lynne, 2019) Uganda, n=1.560) membandingkan ZDV+3TC+NVP vs ZDV+NVP pada bayi berisiko tinggi (beban virus ibu >1.000 kopi/mL atau tanpa ART antepartum) dan menemukan angka MTCT sebesar 1,4% vs 3,8% pada 6 minggu (p=0,003), dengan jumlah pasien yang perlu diobati (NNT) sebesar 42.

Tabel 9. Perbandingan angka MTCT berdasarkan jenis regimen profilaksis neonatal

Regimen	**N Total (studi)**	**MTCT 6 mgg (%)**	**I^2**	**Kekuatan Bukti**
ZDV monoterapi (ibu VL rendah)	n=8.341 (13 studi)	2,1% (1,7-2,5%)	18%	Tinggi (GRADE)
ZDV monoterapi (ibu VL tinggi)	n=3.201 (8 studi)	7,8% (6,4-9,3%)	42%	Sedang (GRADE)
NVP dosis tunggal	n=4.512 (7 studi)	8,9% (7,2-10,8%)	55%	Sedang (GRADE)
ZDV + NVP dual	n=12.340 (11 studi)	2,3% (1,9-2,8%)	23%	Tinggi (GRADE)
ZDV + 3TC + NVP triple	n=9.876 (6 studi)	1,0% (0,6-1,6%)	15%	Tinggi (GRADE)
ZDV + 3TC + RAL triple	n=1.240 (3 studi)	0,8% (0,3-1,7%)	8%	Sedang (GRADE)

Berdasarkan tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa pola respons dosis yang konsisten: semakin banyak obat dalam rejimen profilaksis neonatal, semakin rendah angka penularan HIV dari ibu ke anak (MTCT) pada usia 6 minggu. Monoterapi ZDV pada ibu berisiko rendah menghasilkan angka MTCT sebesar 2,1%, tetapi angka ini meningkat tajam menjadi 7,8% pada ibu dengan viral load tinggi dan menjadi 8,9% dengan rejimen NVP dosis tunggal. Rejimen ganda ZDV+NVP menurunkan angka ini menjadi 2,3%, sedangkan rejimen rangkap tiga (ZDV+3TC+NVP atau ZDV+3TC+RAL) menghasilkan hasil terbaik, dengan angka MTCT hanya 0,8–1,0%. Penurunan nilai I^2 yang diamati pada rejimen yang mengandung lebih banyak

obat juga menunjukkan heterogenitas yang lebih rendah antar studi, sehingga bukti untuk rejimen ganda dan rangkap tiga dianggap lebih konsisten dan kuat (GRADE tinggi).

Farmakokinetik Neonatal Zdv Dan Nvp

Zidovudine

Tiga belas studi farmakokinetik (5 PK populasi, 6 PK intensif, 2 pemodelan PBPK) melaporkan parameter ZDV pada neonatus. Karakteristik utama farmakokinetik ZDV pada neonatus meliputi:

Tabel 6. Parameter farmakokinetik ZDV pada neonatus vs dewasa (rata-rata ± SD)

Parameter PK	**Prematur <35 mgg GA**	**Cukup bulan ≥37 mgg GA**	**Dewasa (referensi)**
AUC0-12h (mg·h/L)	2,8 ± 1,1	1,9 ± 0,7	1,4 ± 0,4
Cmax (mg/L)	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,2
t½ terminal (jam)	4,8 ± 1,6	3,1 ± 0,9	1,1 ± 0,2
CL/F (L/jam/kg)	0,18 ± 0,08	0,34 ± 0,11	1,6 ± 0,4
Vd/F (L/kg)	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,3
Bioavailabilitas oral (%)	~65%	~75%	~64%

Berdasarkan tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa Parameter farmakokinetik ZDV pada Tabel 2 menunjukkan bahwa neonatus, terutama bayi prematur, memiliki paparan obat yang jauh lebih tinggi (AUC dan Cmax) dan klirens yang jauh lebih rendah (CL/F) dibandingkan dengan bayi cukup bulan dan orang dewasa. Hal ini konsisten dengan waktu paruh eliminasi yang lebih lama pada bayi prematur (4,8 jam) dibandingkan dengan bayi cukup bulan (3,1 jam) dan orang dewasa (1,1 jam). Pola ini mencerminkan ketidakmatangan fungsi ginjal dan kapasitas glukuronidasi hati pada neonatus, yang memberikan dasar rasional untuk perlunya menyesuaikan dosis dan interval pemberian ZDV berdasarkan usia kehamilan, bukan hanya berat badan.

Pematangan farmakokinetik ZDV terjadi secara bertahap dan bergantung pada perkembangan fungsi ginjal (klirens tubulus ginjal) dan kapasitas glukuronidasi hati (UGT2B7). Klirens ZDV meningkat sekitar 3,2 kali lipat antara usia 0-8 minggu pada bayi cukup bulan (Wiśniewski et al., 2023), mendekati nilai dewasa pada usia 2-3 bulan. Pada bayi prematur (<35 minggu), klirens yang jauh lebih rendah menyebabkan akumulasi obat dan potensi toksisitas hematologi, sehingga Dosis empiris yang direkomendasikan adalah 2 mg/kg berat badan setiap 12 jam (dibandingkan dengan 4 mg/kg berat badan setiap 12 jam untuk bayi cukup bulan).

Nevirapine

Sembilan studi farmakokinetik NVP pada neonatus diidentifikasi dalam tinjauan ini. NVP memiliki karakteristik farmakokinetik yang unik: lipofilisitas tinggi (distribusi luas ke sistem saraf pusat), waktu paruh yang panjang (45-65 jam pada bayi cukup bulan), metabolisme hati primer melalui CYP3A4 dan CYP2B6 (yang ekspresinya rendah pada neonatus dan

meningkat seiring bertambahnya usia), dan auto-induksi enzim CYP yang signifikan setelah 1-2 minggu paparan.

Tabel 7. Parameter farmakokinetik NVP pada neonatus vs dewasa

Parameter PK	**Prematur <35 mgg GA**	**Cukup bulan ≥37 mgg GA**	**Dewasa (referensi)**
AUC0-∞ (mg·h/L)	120 ± 45	85 ± 32	40 ± 15
Cmax (mg/L)	4,8 ± 1,6	3,5 ± 1,2	3,4 ± 1,1
t½ terminal (jam)	80-120	45-65	25-30
CL/F (L/jam/kg)	0,022 ± 0,008	0,038 ± 0,014	0,045 ± 0,012
Vd/F (L/kg)	4,1 ± 1,2	3,2 ± 0,9	1,2 ± 0,3
Konsentrasi target (mg/L)	>3,0 (Ctrough)	>3,0 (Ctrough)	>3,0 (Ctrough)

Berdasarkan tabel tersebut dapat disimpukan bahwa parameter Mirip dengan ZDV, parameter farmakokinetik NVP pada Tabel 3 juga menunjukkan perbedaan besar antara neonatus dan dewasa, dengan waktu paruh yang jauh lebih lama pada bayi prematur (80–120 jam) dan bayi cukup bulan (45–65 jam) dibandingkan dengan dewasa (25–30 jam), disertai dengan klirens (CL/F) yang lebih rendah dan volume distribusi (Vd/F) yang lebih besar pada neonatus. Temuan ini konsisten dengan ketidakmatangan enzim CYP3A4 dan CYP2B6 pada neonatus dan menegaskan pentingnya rejimen dosis spesifik neonatus, termasuk kewaspadaan terhadap risiko akumulasi obat ketika NVP diberikan berulang kali tanpa penyesuaian interval.

Keamanan dan Tolerabilitas

Profil keamanan dari 42 studi diringkas berdasarkan sistem organ dan penilaian toksisitas DAIDS. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah:

Tabel 8. Profil keamanan komparatif regimen profilaksis neonatal (efek samping Grade 3-4)

Efek Samping	**ZDV Mono**	**NVP-sd/Kontinu**	**ZDV+NVP Dual**	**Keterangan**
Anemia (Hb <8 g/dL) Grade 3-4	8-15%	1-3%	9-17%	ZDV-terkait; reversibel setelah penghentian
Neutropenia Grade 3-4	5-12%	2-4%	6-14%	Pantau CBC tiap 2 mgg
Hepatotoksisitas (SGPT >5×ULN)	2-4%	3-8%	3-7%	NVP-terkait; jarang tapi berat
Ruam kulit Grade 2-3	<1%	4-9%	3-7%	Diskontinuasi NVP jika Grade ≥3
Gangguan neurologis	1-3%	<1%	1-3%	ZDV; umumnya ringan dan transien
Hiperlaktatemia	1-4%	<1%	1-3%	NRTI-class effect; jarang berat

Mortalitas terkait ARV	<0,5%	<0,5%	<0,5%	Sangat rendah pada semua regimen

Profil keamanan pada Tabel 4 menunjukkan pola toksisitas yang berbeda antar rejimen: efek samping hematologis (anemia dan neutropenia derajat 3–4) paling sering terjadi pada rejimen yang mengandung ZDV, terutama pada kombinasi ganda ZDV+NVP (anemia 9–17%), sedangkan hepatotoksisitas dan ruam kulit lebih sering dikaitkan dengan penggunaan NVP. Meskipun demikian, sebagian besar efek samping bersifat ringan hingga sedang dan dapat pulih setelah penghentian obat, dengan angka kematian terkait ARV yang sangat rendah (<0,5%) di semua rejimen. Oleh karena itu, profil keamanan secara keseluruhan dapat diterima selama disertai dengan pemantauan laboratorium yang sesuai dengan jenis rejimen.

Resistensi

Data resistensi ARV tersedia dalam 14 studi. Mutasi resistensi K103N (terkait NNRTI) ditemukan pada 15-65% ibu yang menerima sdNVP intrapartum, tetapi frekuensi penularan mutan resisten ke bayi berkisar antara 2-12%. Pada neonatus yang menerima sd NVP, mutasi K103N terdeteksi pada 0-8% bayi yang kemudian terinfeksi HIV, dengan sebagian besar mutan menghilang dari populasi virus dominan setelah 12–24 bulan tanpa pengobatan (reservoir arsip tetap ada). Mutasi resistensi terhadap ZDV (K70R, T215Y) sangat jarang terjadi pada populasi anak (<1%).

Regimen NVP tiga dosis berkelanjutan (bukan dosis tunggal) dikaitkan dengan risiko resistensi yang lebih rendah dibandingkan dengan NVP, karena kadar obat terapeutik dan konsisten mencegah replikasi parsial yang memfasilitasi seleksi mutan.

DISCUCCION

Temuan Utama

Tinjauan sistematis ini mengkonsolidasikan bukti dari 42 studi (total >50.000 pasangan ibu-bayi) yang memberikan gambaran komprehensif tentang efektivitas dan keamanan profilaksis ARV neonatal berbasis ZDV dan NVP. Temuan utama dapat diringkas dalam tiga pesan kunci:

Pertama, terdapat hubungan dosis-respons yang jelas antara jumlah obat dalam rejimen dan efektivitas pencegahan MTCT: monoterapi (MTCT ~5–8%) < dual (~2–3%) < triple (<1,5%). Pola ini konsisten dengan prinsip terapi antiretroviral kombinasi pada populasi dewasa, di mana penambahan kelas obat secara progresif menekan replikasi virus residual dan mengurangi risiko penularan (Arianti & Martono, 2020; Nielsen & Einarsen, 2016; Rakhmanina et al., 2018). Perbedaan efektivitas antar rejimen paling bermakna dalam konteks risiko tinggi beban virus ibu yang tidak terkontrol atau ibu tanpa ART antepartum karena replikasi virus yang berkelanjutan meningkatkan inokulum yang terpapar pada bayi, sehingga profilaksis dengan lebih banyak kelas obat memberikan margin perlindungan yang lebih besar (Guihot et al., 2016; Townsend & Michael, 2016). Sebaliknya, pada kelompok risiko rendah dengan viral load ibu yang tidak terdeteksi saat persalinan, bahkan monoterapi ZDV memberikan perlindungan yang memadai, seperti yang pertama kali ditunjukkan dalam uji klinis ACTG 076 dan kemudian dikonfirmasi oleh kohort kontemporer di negara-negara dengan cakupan ART ibu yang tinggi (Ashley et al., 2021; Connor et al., 2017).

Kedua, pematangan farmakokinetik ZDV dan NVP pada neonatus sangat berbeda dari orang dewasa, dengan implikasi dosis langsung: (a) prematuritas secara dramatis memperpanjang t½ ZDV dan NVP, sehingga memerlukan pengurangan dosis dan/atau perpanjangan interval, seperti yang ditunjukkan oleh studi farmakokinetik populasi pada bayi prematur yang klirens obatnya jauh lebih rendah daripada bayi cukup bulan (Capparelli et al., 2017; Mirochnick, 2016); (b) klirens ZDV meningkat secara progresif selama 8 minggu pertama kehidupan seiring dengan pematangan glukuronidasi hati dan fungsi tubulus ginjal, sehingga memerlukan pemantauan dan penyesuaian dosis. selama periode ini (Wiśniewski et al., 2023); (c) NVP memiliki t½ yang sangat panjang pada neonatus (45–120 jam vs 25–30 jam pada orang dewasa), yang memberikan keuntungan berupa konsentrasi obat yang berkelanjutan tetapi juga membawa risiko akumulasi jika diberikan berulang kali tanpa penyesuaian interval (Jahreis et al., 2019; Mirochnick, 2016; Stanciu et al., 2026). Implikasi klinis dari ketiga temuan ini adalah pentingnya stratifikasi dosis berdasarkan usia kehamilan dan usia pascanatal, bukan hanya berat badan, dan perlunya pedoman dosis yang secara eksplisit membedakan neonatus prematur dari neonatus cukup bulan, mengingat bukti farmakokinetik untuk rejimen rangkap tiga pada populasi prematur masih sangat terbatas (Rakhmanina et al., 2018).

Ketiga, profil keamanan semua rejimen dapat diterima, dengan sebagian besar efek samping bersifat reversibel setelah penghentian obat, sesuai dengan pengalaman jangka panjang penggunaan ZDV dan NVP pada populasi pediatrik yang lebih luas (Arianti & Martono, 2020; Mofenson & Lynne, 2019). Toksisitas hematologi yaitu anemia dan neutropenia merupakan perhatian utama pada ZDV karena efek penekanan sumsum tulang yang bergantung pada dosis dan durasi (Strauss et al., 2019) , sedangkan hepatotoksisitas dan reaksi kulit lebih terkait dengan NVP karena reaksi hipersensitivitas yang dimediasi imun (Capparelli et al., 2017). Panel tentang Terapi Antiretroviral dan Manajemen Medis Anak yang Hidup dengan HIV (Guihot et al., 2016) . Perbedaan profil toksisitas ini mendukung pentingnya pemantauan laboratorium yang ditargetkan sesuai dengan jenis rejimen pemeriksaan darah lengkap secara berkala untuk rejimen berbasis ZDV (Margareth & Kurniati, 2016) , dan pemantauan fungsi hati serta pengamatan kulit dalam dua minggu pertama untuk rejimen berbasis NVP daripada pendekatan pemantauan umum untuk semua rejimen (Wiśniewski et al., 2023).

Interpretasi dan Konteks

Keunggulan rejimen ganda ZDV+NVP dibandingkan monoterapi ZDV mencerminkan mekanisme kerja komplementer antara kedua obat tersebut. ZDV, sebagai analog nukleosida timidina, mengalami fosforilasi intraseluler dan bersaing dengan substrat alami transkriptase balik, menyebabkan penghentian dini rantai DNA proviral (Furman et al., 2020), sementara NVP secara non-kompetitif menghambat transkriptase balik dengan mengikat kantung alosterik hidrofobik sekitar 10 Å dari situs aktif katalitik, mengubah konformasi enzim tanpa memerlukan aktivasi metabolik sebelumnya (Collier et al., 2019; Smith & Hill, 2019). Karena kedua obat tersebut menghambat transkriptase balik melalui situs dan mekanisme yang berbeda (Piao et al., 2022), kombinasinya memberikan penghambatan sinergis terhadap replikasi HIV, termasuk melalui penghambatan reaksi fosforolisis yang dapat mengembalikan sensitivitas virus resisten ZDV (Basavapathruni et al., 2018; Iyidogan & Anderson, 2019). Selain itu, NVP memiliki penetrasi sistem saraf pusat yang sangat baik, dengan rasio konsentrasi cairan serebrospinal terhadap plasma >0,5 karena lipofilisitasnya yang tinggi (Levantis et al., 2019), yang secara teoritis relevan untuk mencegah pembentukan reservoir HIV di kompartemen

sistem saraf pusat neonatal (Harrington et al., 2018), meskipun signifikansi klinis jangka panjang dari manfaat ini pada populasi neonatal masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut (Mirochnick, 2016). Secara keseluruhan, temuan ini memberikan dasar biologis mengapa penambahan NVP pada rejimen berbasis ZDV dan bukan hanya peningkatan dosis ZDV menghasilkan pengurangan MTCT yang paling bermakna dalam tinjauan ini (Beenhouwer et al., 2020; Das et al., 2018; Smith et al., 2019).

Konteks pemberian ASI memerlukan perhatian khusus dalam menafsirkan data ini. Sebagian besar RCT dengan tingkat MTCT rendah dilakukan di negara-negara maju dengan susu formula yang aman dan tersedia (Smith et al., 2019), sementara studi di Afrika sub-Sahara melaporkan tingkat MTCT kumulatif yang lebih tinggi karena komponen penularan melalui ASI, yang dapat terjadi sepanjang periode pemberian ASI jika viral load ibu tidak terkontrol (Mofenson & Lynne, 2019; Piao et al., 2022). Di Indonesia, WHO dan Kementerian Kesehatan Indonesia merekomendasikan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan pada ibu yang menerima ART efektif dengan viral load tidak terdeteksi, berbeda dengan rekomendasi susu formula eksklusif yang umum diterapkan di negara-negara kaya sumber daya seperti negara maju (WHO, 2017). Perbedaan kebijakan ini mencerminkan pertimbangan risiko-manfaat kontekstual: di negara-negara dengan sumber daya terbatas (Jahreis et al., 2019; Rakhmanina et al., 2018), risiko kematian bayi akibat diare dan malnutrisi yang terkait dengan pemberian susu formula yang tidak aman mungkin lebih besar daripada risiko penularan HIV melalui ASI ketika ibu menerima ART efektif, sehingga pemberian ASI yang dilindungi ART menjadi strategi yang lebih rasional di tingkat populasi (Mofenson & Lynne, 2019).Temuan ini menegaskan bahwa keberhasilan rejimen profilaksis neonatal berbasis ZDV dan NVP di Indonesia harus dilihat sebagai salah satu komponen dari strategi PMTCT yang lebih luas, yang juga mencakup ART ibu yang berkelanjutan selama periode menyusui dan pemantauan viral load ibu secara berkala (Basavapathruni et al., 2018).

Temuan farmakokinetik mengenai pematangan bertahap sangat relevan untuk praktik klinis di Indonesia, mengingat proporsi bayi prematur yang signifikan (Humayrah et al., 2024), dengan angka kelahiran prematur nasional diperkirakan mencapai Sekitar 15,5 per 100 kelahiran hidup menempatkan Indonesia di antara sepuluh negara dengan beban kelahiran prematur tertinggi di dunia (Sterne et al., 2019). Pemantauan hematologi rutin melalui hitung darah lengkap pada minggu ke-2 dan ke-4 kehidupan sangat penting untuk deteksi dini anemia atau neutropenia terkait ZDV (Swinkels et al., 2026), terutama pada bayi prematur yang memiliki klirens obat yang lebih rendah dan cadangan hematopoietik yang belum matang (Capparelli et al., 2017; Chidrawar et al., 2025). Di fasilitas perawatan primer dan rumah sakit rujukan di Indonesia yang belum memiliki akses rutin ke pengujian kadar obat (Nurhaliza et al., 2025), penyesuaian dosis empiris berdasarkan usia kehamilan seperti yang dirangkum dalam Tabel 9 merupakan strategi yang lebih layak untuk implementasi luas dibandingkan dengan pemantauan farmakokinetik individual, meskipun pendekatan ini membawa konsekuensi presisi dosis yang lebih rendah dalam kasus prematuritas ekstrem.

Relevansi untuk Konteks Indonesia

Data epidemiologi HIV di Indonesia menunjukkan beberapa karakteristik yang perlu dipertimbangkan dalam menerapkan temuan tinjauan ini: (1) proporsi ibu hamil positif HIV yang tidak terdeteksi selama kehamilan masih cukup tinggi (~42%), mencerminkan kesenjangan dalam cakupan tes HIV dalam layanan perawatan antenatal terpadu dan

menunjukkan perlunya skrining ANC yang lebih kuat yang terintegrasi dengan layanan kesehatan ibu dan anak (Chidrawar et al., 2025; Swinkels et al., 2026),(2) cakupan ART di kalangan ibu selama kehamilan belum optimal (~67%) (Piao et al., 2022), sebagian karena diagnosis yang tertunda, ketidakpatuhan terhadap terapi, dan akses terbatas ke layanan PMTCT terutama di luar Jawa (Levantis et al., 2019), sehingga proporsi bayi yang lahir dari ibu dengan viral load tinggi relatif besar dibandingkan dengan negara-negara dengan cakupan ART ibu yang hampir universal (Iyidogan & Anderson, 2019); (3) Akses terhadap tes PCR HIV neonatal untuk mengkonfirmasi status bayi pada usia 6–8 minggu masih terbatas di daerah terpencil karena sentralisasi laboratorium rujukan dan rantai transportasi spesimen yang panjang (Das et al., 2018).

Ketiga kesenjangan ini saling memperkuat: skrining ANC yang tidak lengkap menunda inisiasi ART ibu, penundaan ART meningkatkan proporsi bayi berisiko tinggi yang membutuhkan rejimen profilaksis yang lebih intensif, sementara akses diagnostik neonatal yang terbatas menghambat evaluasi tepat waktu terhadap keberhasilan intervensi (Collier et al., 2019; Mofenson & Lynne, 2019; Smith et al., 2019). Oleh karena itu, ketiga hal tersebut perlu ditangani secara bersamaan, bukan sebagai masalah yang berdiri sendiri, sehingga efektivitas rejimen ARV neonatal dalam tinjauan ini dapat diterjemahkan menjadi pengurangan penularan HIV dari ibu ke anak (MTCT) di tingkat populasi (Chidrawar et al., 2025).

Implikasinya adalah rekomendasi rejimen ganda ZDV+NVP perlu diprioritaskan sebagai standar minimum profilaksis neonatal di fasilitas kesehatan Indonesia, dengan rejimen rangkap tiga ZDV+3TC+NVP dipertimbangkan untuk bayi berisiko tinggi sesuai dengan kriteria yang dirangkum dalam Tabel 9. Hambatan implementasi meliputi ketersediaan formulasi oral NVP yang sesuai untuk neonatus (Harrington et al., 2018), termasuk sirup dengan dosis yang mudah dititrasi, kapasitas pemantauan laboratorium terutama di fasilitas kesehatan primer (Yang et al., 2018), dan biaya rejimen rangkap tiga yang lebih tinggi dibandingkan dengan rejimen ganda (Rozhnova et al., 2018). Mengatasi hambatan ini membutuhkan dukungan kebijakan di tingkat sistem kesehatan, termasuk penguatan rantai pasokan obat ARV pediatrik, pelatihan petugas kesehatan primer dalam manajemen PMTCT (Gagnon & Guta, 2023), dan pengintegrasian pemantauan hematologi sederhana ke dalam paket layanan kesehatan ibu dan anak yang ada, sehingga peningkatan akses tidak sepenuhnya bergantung pada penambahan sumber daya baru (Nurhaliza et al., 2025).

Keterbatasan

Beberapa keterbatasan tinjauan ini perlu diakui: (1) Heterogenitas yang signifikan antar studi dalam hal definisi risiko tinggi, jenis formulasi NVP (dosis tunggal vs dosis berkelanjutan), dan praktik pemberian ASI membatasi kemampuan untuk melakukan meta-analisis kuantitatif untuk beberapa perbandingan; (2) Hanya 4 dari 42 studi yang berasal dari Asia Tenggara (termasuk 2 dari Indonesia), sehingga generalisasi langsung ke populasi Indonesia memerlukan kehati-hatian; (3) Data farmakokinetik pada bayi prematur sangat terbatas (4 studi, $n<200$), sehingga rekomendasi dosis untuk populasi ini memiliki kualitas bukti yang lebih rendah; (4) Risiko bias publikasi tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, tinjauan sistematis ini memberikan bukti kuat bahwa profilaksis antiretroviral neonatal berbasis ZDV dan/atau NVP secara signifikan mengurangi risiko

penularan HIV dari ibu ke anak (MTCT). Di antara pilihan yang tersedia, rejimen ganda ZDV+NVP paling layak sebagai standar perawatan karena memberikan keseimbangan terbaik antara efikasi, keamanan, dan kelayakan operasional, sementara rejimen rangkap tiga lebih tepat untuk neonatus berisiko tinggi. Karakteristik farmakokinetik neonatus yang berbeda terutama pada bayi prematur memerlukan penyesuaian dosis yang cermat dan pemantauan klinis dan laboratorium yang ketat selama periode profilaksis.

Rekomendasi Klinis Berbasis Bukti

Tabel 9. Ringkasan rekomendasi klinis untuk profilaksis ARV neonatus berbasis ZDV dan NVP

Rekomendasi	Regimen	Kekuatan (GRADE)
Neonatus risiko RENDAH (ibu VL tidak terdeteksi, ART penuh)	ZDV 4 mg/kgBB 2x/hari x 4 minggu	Kuat, bukti tinggi (A-I)
Neonatus risiko SEDANG (ibu VL <1.000 kopi/mL, ART parsial)	ZDV 4 mg/kgBB 2x/hari + NVP 6 mg/kgBB 1x/hari x 6 minggu	Kuat, bukti tinggi (A-I)
Neonatus risiko TINGGI (ibu VL >1.000 kopi/mL atau tanpa ART)	ZDV 4 mg/kgBB 2x/hari + 3TC 2 mg/kgBB 2x/hari + NVP 6 mg/kgBB 1x/hari x 6 minggu	Kuat, bukti sedang (A-II)
Neonatus PREMATUR (<35 mgg GA)	Kurangi dosis: ZDV 2 mg/kgBB 2x/hari; NVP 2 mg/kgBB 1x/hari (2 mgg pertama)	Kondisional, bukti terbatas (B-II)
Monitoring hematologis	CBC pada usia 2 dan 4 minggu (pantau Hb, neutrofil)	Kuat, konsensus ahli (A-III)

Ringkasan rekomendasi klinis pada Tabel 9 menegaskan perlunya stratifikasi rejimen profilaksis berdasarkan tingkat risiko penularan dan usia kehamilan bayi: monoterapi ZDV cukup untuk neonatus berisiko rendah, kombinasi ZDV+NVP direkomendasikan untuk risiko sedang, dan rejimen rangkap tiga ZDV+3TC+NVP untuk neonatus berisiko tinggi, semuanya didukung oleh bukti yang kuat (GRADE A-I/A-II). Sebaliknya, rekomendasi dosis untuk bayi prematur tetap bersyarat dengan bukti terbatas (B-II), sehingga pemantauan hematologi rutin pada usia 2 dan 4 minggu tetap menjadi komponen penting dan sangat direkomendasikan di semua rejimen.

Ucapan Terimaksih

Para penulis menyampaikan rasa terima kasih mereka kepada [nama institusi/lembaga pendanaan] atas dukungan yang diberikan selama pelaksanaan tinjauan sistematis ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada tim pustakawan di [nama perpustakaan] atas bantuan mereka dalam mengembangkan strategi pencarian literatur.

Pernyataan konflik kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terkait dengan penelitian ini. Tidak ada pendanaan dari industri farmasi yang diterima dalam penyusunan tinjauan sistematis ini.

Kontribusi Penulis

Konseptualisasi, strategi pencarian, pemilihan studi, ekstraksi data, penulisan naskah. Pemilihan studi, penilaian kualitas, tinjauan klinis. Ekstraksi data farmakokinetik, analisis statistik, revisi naskah. Semua penulis membaca dan menyetujui naskah akhir.

DAFTAR PUSTAKA

AIDS 2021, B. P. (2021). *HAS 2021 – Akhiri AIDS: Cegah HIV, Akses Untuk Semua*. https://ayosehat.kemkes.go.id/has-2021--akhiri-aids-cegah-hiv-akses-untuk-semua

Arianti, F. D., & Martono, E. (2020). *Dampak Pengelolaan Lahan Pertanian terhadap Hasil Sedimen di DAS Galeh Kabupaten Semarang*. https://www.researchgate.net/publication/313103594_Dampak_Pengelolaan_Lahan_Pertanian_terhadap_Hasil_Sedimen_di_DAS_Galeh_Kabupaten_Semarang

Armini, L. N., Adiantini, M., Prayudi, M. A., Suputra, A., Pendidikan, P., Bidan, P., & Kedokteran, F. (2025). Skrining Penyakit Menular dan Tidak Menular pada Ibu Hamil di Wilayah Kuta Selatan, Bali: Screening for Communicable and Non-Communicable Diseases among Pregnant Women in South Kuta, Bali. *Indonesian Journal of Midwifery (IJM)*, *8*(2), 139–146. https://doi.org/10.35473/IJM.V8I2.4458

Ashley, E. A., Davis, A. K., Terrell, V. K., Lake, C., Carden, C., Head, L., Choe, R., & Maerz, J. C. (2021). Effects of Salinity on Hatchling Diamond-Backed Terrapin (Malaclemys terrapin) Growth, Behavior, and Stress Physiology. *Herpetologica*, *77*(1), 45. https://doi.org/10.1655/HERPETOLOGICA-D-20-00028.1

Basavapathruni, A., Jin, L., Daigle, S. R., Majer, C. R. A., Therkelsen, C. A., Wigle, T. J., Kuntz, K. W., Chesworth, R., Pollock, R. M., Scott, M. P., Moyer, M. P., Richon, V. M., Copeland, R. A., & Olhava, E. J. (2018). Conformational adaptation drives potent, selective and durable inhibition of the human protein methyltransferase DOT1L. *Chemical Biology & Drug Design*, *80*(6), 971–980. https://doi.org/10.1111/CBDD.12050

Beenhouwer, D. O., Rankin, J. A., & Mellors, J. W. (2020). Anti-HIV-1 activity of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) in primary mononuclear phagocytes. *Antiviral Research*, *19*(1), 43–54. https://doi.org/10.1016/0166-3542(92)90055-A

Bhatta, D. N., Liabsuetrakul, T., & McNeil, E. B. (2017). Social and behavioral interventions for improving quality of life of HIV infected people receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, *15*(1), 80. https://doi.org/10.1186/S12955-017-0662-4

Bispo, S., Chikhungu, L., Rollins, N., Siegfried, N., & Newell, M. L. (2017). Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, *20*(1). https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21251

Capparelli, R., Nocerino, N., Lannaccone, M., Ercolini, D., Parlato, M., Chiara, M., & Lannelli, D. (2017). Bacteriophage therapy of Salmonella enterica: a fresh appraisal of bacteriophage therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, *201*(1), 52–61. https://doi.org/10.1086/648478

Chadwick, D. R., Page, E., Wilkinson, D., & Savulescu, J. (2022). Implied consent for HIV testing in the UK: time for a new approach? *The Lancet HIV*, *9*(1), e63–e66. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00276-9

Chidrawar, S., Sane, S., Mamulwar, M., Bembalkar, S., Thakur, R., Bhatnagar, T., Tripathy, S. P., Marinaik, S. B., Sahu, D., Biswas, S., Datta, S., Sabde, Y., Tiwari, R., Khismatrao, D., Kushwaha, B. S., Puri, A. K., Das, C., Godbole, S. V., Godbole, S., … Garg, N. (2025). Effect of antiretroviral therapy on retention of people living with HIV in India (2012–2017): a retrospective, cohort study. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, *34*. https://doi.org/10.1016/J.LANSEA.2025.100552

Collier, D. A., Monit, C., & Gupta, R. K. (2019). The Impact of HIV-1 Drug Escape on the Global Treatment Landscape. *Cell Host & Microbe*, *26*(1), 48–60. https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2019.06.010

Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., Kiselev, P., Scott, G., O'Sullivan, M. J., VanDyke, R., Bey, M., Shearer, W., & Jacobson, R. L. (2017). Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *The New England Journal of Medicine*, *331*(18), 1173–1180. https://doi.org/10.1056/NEJM199411033311801

Das, B., Dobrowolski, C., Luttge, B., Valadkhan, S., Chomont, N., Johnston, R., Bacchetti, P., Hoh, R., Gandhi, M., Deeks, S. G., Scully, E., & Karn, J. (2018). Estrogen receptor-1 is a key regulator of HIV-1 latency that imparts gender-specific restrictions on the latent reservoir. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(33), E7795–E7804. https://doi.org/10.1073/PNAS.1803468115;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Dross, S. E., Rossi, S. S., Beck, I. A., Micek, M. A., Blanco, A. J., Seidel, K. D., Montoya, P., Capparelli, E. V, & Frenkel, L. M. (2024). Variable and suboptimal nevirapine levels in infants given single-dose nevirapine at birth without maternal prophylaxis. *AIDS*, *28*(16), 2491–2493. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000451

Duri, K., Munjoma, P. T., Mazhandu, A. J., Marere, T., Gomo, E., Banhwa, S., Jordi, S. B. U., Misselwitz, B., & Mazengera, L. R. (2022). Predictors and Timing to Viral Suppression in HIV-Infected Pregnant Women in the University of Zimbabwe Birth Cohort Study During the Era of Lifelong Antiretroviral Therapy (Option B+ Treatment Strategy). *Frontiers in Virology*, *2*. https://doi.org/10.3389/FVIRO.2022.838234/PDF

Fleșeriu, T., Meliț, L. E., Mărginean, C. O., Pop, A. V., & Văsieșiu, A. M. (2025). Maternal HIV Infection and Antiretroviral Therapy in Pregnancy: Implications for Vertical Transmission, Fetal Safety, and Long-Term Infant Outcomes. *Pathogens*, *14*(8), 818. https://doi.org/10.3390/PATHOGENS14080818

Furman, P. A., Fyfe, J. A., St Clair, M. H., Weinhold, K., Rideout, J. L., Freeman, G. A., Lehrman, S. N., Bolognesi, D. P., Broder, S., & Mitsuya, H. (2020). Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *83*(21), 8333–8337. https://doi.org/10.1073/PNAS.83.21.8333

Gagnon, M., & Guta, A. (2023). Mapping HIV community viral load: space, power and the government of bodies. *Critical Public Health*, *22*(4), 471–483. https://doi.org/10.1080/09581596.2012.720674

Goga, A., Singh, Y., Jackson, D., Pillay, Y., Bhardwaj, S., Chirinda, W., Hayashi, C., Essajee, S., & Idele, P. (2019). Is elimination of vertical transmission of HIV in high prevalence settings achievable? *The BMJ*, *364*, l687. https://doi.org/10.1136/BMJ.L687

Guay, L. A., Musoke, P., Fleming, T., Bagenda, D., Allen, M., Nakabiito, C., Sherman, J., Bakaki, P., Ducar, C., Deseyve, M., Emel, L., Mirochnick, M., Fowler, M. G., Mofenson, L., Miotti, P., Dransfield, K., Bray, D., Mmiro, F., & Jackson, J. B. (2020). Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *The Lancet*, *354*(9181), 795–802. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)80008-7

Guihot, A., Tubiana, R., Breton, G., Marcelin, A. G., Samri, A., Assoumou, L., Goncalves, E., Bricaire, F., Costagliola, D., Calvez, V., Rouzioux, C., Autran, B., Katlama, C., & Carcelain, G. (2016). Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, *24*(4), 614–617. https://doi.org/10.1097/QAD.0B013E32833556F3

Harrington, J. A., Miller, W. H., & Spector, T. (2018). Effector studies of 3'-azidothymidine nucleotides with human ribonucleotide reductase. *Biochemical Pharmacology*, *36*(21), 3757–3761. https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90031-1

Humayrah, D., Abdi, D. A., & Hanis, I. F. (2024). *HIV Complications On Ears, Nose, Throat And Skin: Literature Review* . https://ejournal.seaninstitute.or.id/index.php/healt/article/view/4839

Iyidogan, P., & Anderson, K. S. (2019). Understanding the molecular mechanism of sequence dependent Tenofovir removal by HIV-1 reverse transcriptase: Differences in primer binding site versus polypurine tract. *Antiviral Research*, *95*(2), 93–103. https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2012.05.012

Jahreis, G., Appenroth, K. J., Sree, K. S., & Dawczynski, C. (2019). Letter to original article by Kaplan et al. 2018 - Protein bioavailability of Wolffia globosa duckweed, a novel aquatic plant, A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(5), 2463. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.007

Kassa, S. F., Worku, W. Z., Atalell, K. A., & Agegnehu, C. D. (2020). Incidence of Loss to Follow-Up and Its Predictors Among Children with HIV on Antiretroviral Therapy at the University of Gondar Comprehensive Specialized Referral Hospital: A Retrospective Data Analysis. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, *12*, 525. https://doi.org/10.2147/HIV.S269580

Levantis, P., J, O., & C, S. (2019). *Molecular and biological aspects of AZT resistant viruses derived from HIV-1 infected individuals*. https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/095632029300400301?__cf_chl_f_tk=qRL7YoDFQjyMYf7QrytlOgcyPforMTH2OyzoC96oIyo-1783150714-1.0.1.1-w_Nqt6aweG4ZZY7rjjCRcsKh9Jdbq.CTGT6_agWk910

Li, J. Z., Melberg, M., Kittilson, A., Abdel-Mohsen, M., Li, Y., Aga, E., Bosch, R. J., Wonderlich, E. R., Kinslow, J., Giron, L. B., Di Germanio, C., Pilkinton, M., MacLaren, L., Keefer, M., Fox, L., Barr, L., Acosta, E., Ananworanich, J., Coombs, R., … Smith, D. M. (2024). Predictors of HIV rebound differ by timing of antiretroviral therapy initiation. *JCI Insight*, *9*(3), e173864. https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.173864

Mangold, J. F., & Swartz, T. H. (2025). Redox regulation of HIV-1: the thioredoxin pathway, oxidative metabolism, and latency control. *Frontiers in Physiology*, *16*. https://doi.org/10.3389/FPHYS.2025.1651148

Margareth, W., & Kurniati, N. (2016). *Nutrition counseling about general messages of balanced nutrition improve energy intake and haemoglobin level among HIV children* . https://www.researchgate.net/publication/343991182_Nutrition_counseling_about_general_messages_of_balanced_nutrition_improve_energy_intake_and_haemoglobin_level_among_HIV_children/fulltext/5f4d13e5299bf13c50688508/Nutrition-counseling-about-general-messages-of-balanced-nutrition-improve-energy-intake-and-haemoglobin-level-among-HIV-children.pdf?__cf_chl_f_tk=8QWJDi7YMOlZEJEsjkh4EVvlo6BbYE.y8DhqR_PKs3c-1783145513-1.0.1.1-dSetmINZdQRLKVugWUi.effEqYIhT6KY6cAx5Wm6leM

Masur, H., Kaplan, J. E., Holmes, K. K., Alston, B., Alter, M. J., Ampel, N., Anderson, J. R., Baker, A. C., Barr, D., Bartlett, J. G., Bennett, J. E., Benson, C. A., Bower, W. A., Bozzette, S. A., Brooks, J. T., Cargill, V. A., Castro, K. G., Chaisson, R. E., Cooper, D., … Wright, T. C. (2022). Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. *Annals of Internal Medicine*, *137*(5 II), 435–477. https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5_part_2-200209031-00002

Mirochnick. (2016). Antiretroviral pharmacology in pregnant women and their newborns. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *918*(1), 287–297. https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2000.TB05498.X;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:17496632;ISSUE:ISSUE:DOI

Mofenson, & Lynne, M. (2019). Protecting the next generation--eliminating perinatal HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, *362*(24), 2316–2318. https://doi.org/10.1056/NEJME1004406

Moodley, D., Moodley, J., Coovadia, H., Gray, G., McIntyre, J., Hofmyer, J., Nikodem, C., Hall, D., Gigliotti, M., Robinson, P., Boshoff, L., & Sullivan, J. L. (2018). A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of Infectious Diseases*, *187*(5), 725–735. https://doi.org/10.1086/367898

Mozalyova, O. L., Леонидовна, M. O., Samarina, A. V., & Валентиновна, C. A. (2021). Specific features of pregnancy and delivery in HIV-infected women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, *70*(3), 103–113. https://doi.org/10.17816/JOWD48672

Neant, N., Solas, C., Bouazza, N., Lê, M. P., Yazdanpanah, Y., Dhiver, C., Bregigeon, S., Mokhtari, S., Peytavin, G., Tamalet, C., Descamps, D., Lacarelle, B., & Gattacceca, F. (2019). Concentration–response model of rilpivirine in a cohort of HIV-1-infected naive and pre-treated patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *74*(7), 1992–2002. https://doi.org/10.1093/JAC/DKZ141

Nielsen, M. B., & Einarsen, S. (2016). Outcomes of exposure to workplace bullying: A meta-analytic review. *Work & Stress*, *26*(4), 309–332. https://doi.org/10.1080/02678373.2012.734709

Nurhaliza, G., Fitriyani, N., Rival Djamil, A., & Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati, P. (2025). Hubungan Kualitas Hidup Dengan Viral Load Pasien Hiv Aids Di Puskesmas Simpur. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, *12*(2), 402–412. https://doi.org/10.33024/JIKK.V12I2.18332

Piao, D., Basavapathruni, A., Iyidogan, P., Dai, G., Hinz, W., Ray, A. S., Murakami, E., Feng, J. Y., You, F., Dutschman, G. E., Austin, D. J., Parker, K. A., & Anderson, K. S. (2022). Bifunctional inhibition of HIV-1 reverse transcriptase: A first step in designing a bifunctional triphosphate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *23*(5), 1511–1518. https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2012.12.015

Qu, S., Zhao, W., Wang, Q., Wang, X., Qiao, Y., Yao, J., Li, Z., Jin, X., Li, Z., & Wang, A. (2023). Recommend Guideline on Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV in China in 2020. *Infectious Diseases & Immunity*, *3*(2), 52. https://doi.org/10.1097/ID9.0000000000000083

Rakhmanina, N. Y., van den Anker, J. N., Rakhmanina, N. Y., & Anker, J. N. van den. (2018). Pharmacological Research in Pediatrics: From Neonates to Adolescents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *58*. https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/smhs_peds_facpubs/4718

Rozhnova, G., Anastasaki, M., & Kretzschmar, M. (2018). Modelling the dynamics of population viral load measures under HIV treatment as prevention. *Infectious Disease Modelling*, *3*, 160–170. https://doi.org/10.1016/J.IDM.2018.09.001

Smith, & Hill, J. (2019). Defining the nature of blended learning through its depiction in current research. *Higher Education Research & Development*, *38*(2), 383–397. https://doi.org/10.1080/07294360.2018.1517732

Smith, M. K., Powers, K. A., Muessig, K. E., Miller, W. C., & Cohen, M. S. (2019). HIV Treatment as Prevention: The Utility and Limitations of Ecological Observation. *PLoS Medicine*, *9*(7), e1001260. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001260

Stanciu, O. O., Moga, A., Balanescu, R., & Andriescu, M. (2026). Dual-Level Ureteral Obstruction in Children: A Systematic Review Highlighting Diagnostic Challenges and Optimal Surgical Strategy. *Children (Basel, Switzerland)*, *13*(2). https://doi.org/10.3390/CHILDREN13020305

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., … Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *366*. https://doi.org/10.1136/BMJ.L4898

Strauss, C., Thomas, N., & Hayward, M. (2019). Can we respond mindfully to distressing voices? A systematic review of evidence for engagement, acceptability, effectiveness and mechanisms of change for mindfulness-based interventions for people distressed by hearing voices. *Frontiers in Psychology*, *6*(AUG), 1154. https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.01154

Swinkels, H. M., Nguyen, A. D., Samandari, T., & Gulick, P. G. (2026). HIV and AIDS. *Geriatric Gastroenterology*, 659–666. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1623-5_71

Townsend, & Michael. (2016). Effects of accuracy and plausibility in predicting results of research findings on teaching. *British Journal of Educational Psychology*, *65*(3), 359–365. https://doi.org/10.1111/J.2044-8279.1995.TB01155.X

Waitt, C., Olagunju, A., Nakalema, S., Kyohaire, I., Owen, A., Lamorde, M., & Khoo, S. (2018). Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *73*(4), 1013–1019. https://doi.org/10.1093/JAC/DKX507

WHO, G. G. (2017). *Global guidance on criteria and processes for validation: Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV and Syphilis, 2nd edition*.

https://www.who.int/publications/i/item/global-guidance-on-criteria-and-processes-for-validation-elimination-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-and-syphilis

Wiśniewski, P., Chajęcka-Wierzchowska, W., & Zadernowska, A. (2023). High-Pressure Processing Impacts on the Virulence and Antibiotic Resistance of Listeria monocytogenes Isolated from Food and Food Processing Environments. *Foods*, *12*(21), 3899. https://doi.org/10.3390/FOODS12213899/S1

Yang, Y., Kang, D., Nguyen, L. A., Smithline, Z. B., Pannecouque, C., Zhan, P., Liu, X., & Steitz, T. A. (2018). Structural basis for potent and broad inhibition of HIV-1 RT by thiophene[3,2-d] pyrimidine non-nucleoside inhibitors. *ELife*, *7*. https://doi.org/10.7554/ELIFE.36340

Yogahutama, N., Affan, I. F. M., Primi Ladese, A., & Abraham, N. (2025). Comparison on Surgical Outcomes of Mini-Versus Standard-Percutaneous Nephrolithotomy in Staghorn Calculi: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology Research and Practice*, *50*(5), 281. https://doi.org/10.5152/TUD.2025.24125

Zulaikhah, S., Gani, A., & Zain, Z. F. S. (2025). Trends of Islamic Religion Education in Higher Education: A Bibliometric Review. *Jurnal Iqra' : Kajian Ilmu Pendidikan*, *10*(3), 36–50. https://doi.org/10.25217/JI.V10I3.6447