

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah salah satu dari famili retrovirus yang dapat menyerang sel limfosit CD4<sup>+</sup> manusia. Infeksi HIV dapat menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh yang berdampak pada pasien rentan terkena infeksi oportunistik. Perkembangan virus ini ditandai dengan penurunan jumlah CD4<sup>+</sup> hingga kurang dari 200 *copies/ mL* dan peningkatan *viral load* hingga lebih dari 100.000 *copies/ mL* (Anderson *et al*, 2017). Tahap perkembangan selanjutnya dari infeksi HIV pada manusia adalah *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) yang merupakan kumpulan sindrom mengancam jiwa karena terjadi kerusakan yang progresif pada sistem kekebalan tubuh sehingga menyebabkan pasien sangat rentan terjangkit beberapa penyakit tertentu khususnya infeksi oportunistik (WHO, 2016). Transmisi HIV dapat terjadi melalui kontak seksual maupun paparan darah dengan penderita HIV AIDS, penggunaan jarum suntik secara bergantian dengan orang lain, dan penularan dari ibu HIV AIDS positif ke janin selama kehamilan (Permenkes, 2013). Penyebaran HIV AIDS dapat terjadi secara cepat dan masif sehingga menjadikan AIDS salah satu permasalahan kesehatan utama yang terjadi terutama di beberapa Negara berkembang (Qiao *et al*, 2019).

Menurut hasil laporan *United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS) (2019) terjadi peningkatan prevalensi penderita HIV AIDS dibandingkan tahun sebelumnya. Terdapat sekitar 37,8 juta orang terinfeksi HIV dan 770.000 orang meninggal di seluruh dunia akibat AIDS. Permasalahan kesehatan masyarakat terkait infeksi HIV juga terjadi di

Indonesia. Jumlah penderita HIV di Indonesia sejak tahun 2009 hingga Maret 2019 dilaporkan mencapai 50.282 kasus (Kemenkes RI, 2019). Provinsi Jawa Timur menempati posisi pertama dengan wilayah penderita HIV AIDS terbanyak yaitu sebanyak 8.885 orang dengan jumlah tertinggi di Surabaya sebanyak 1238. orang (BPS Provinsi Jawa Timur, 2019). Menurut Peraturan Menteri Kesehatan tahun 2019 upaya penanggulangan infeksi HIV di Indonesia menunjukkan hasil yang menggembirakan meskipun sejumlah kendala masih harus diatasi. Komitmen Indonesia bersama negara lain untuk melakukan pendekatan pelacakan penderita HIV AIDS adalah dengan cara mendeteksi orang yang terinfeksi pada 90% orang yang diperkirakan terinfeksi, memberikan terapi antiretroviral (ARV) dini pada 90% orang yang terinfeksi, serta mampu mencapai keadaan virus tak terdeteksi pada 90% orang yang minum ARV. Berdasarkan studi yang dilaksanakan oleh *HIV Prevention Trial Network (HTPN)* membuktikan bahwa pemberian terapi ARV merupakan pencegahan penularan HIV paling efektif saat ini. Pengobatan ARV terbukti dapat menekan infeksi pada HIV (Kemenkes RI, 2019).

Penggunaan ARV telah terbukti melalui beberapa uji klinis memiliki korelasi positif terhadap penekanan replikasi HIV yang dapat diamati dari *viral load* subjek pada sampel dengan sekret genital. 4 (empat) kelompok ARV yang direkomendasikan sebagai terapi hingga saat ini, yaitu 1) *Entry inhibitor*; 2) *Nucleoside Reverse transcriptase inhibitors (NRTI)*; 3) *Integrase strand transfer inhibitor (InSTIs)*; 4) *Protease Inhibitor (PI)* (Dipiro *et al*, 2020). Menurut pedoman WHO tahun 2010, terapi lini pertama untuk pasien HIV AIDS terdiri dari satu *Non Nucleoside reverse transcriptase inhibitors* NNRTI + dua *Nucleoside Reverse transcriptase inhibitors* NRTI, salah satunya adalah Azidothymidine (AZT) atau Tenofovir (TDF) (WHO, 2010). Pada pasien dengan kriteria kegagalan

terapi (tidak adanya penurunan *viral load*, resistensi, dan perburukan stadium klinis) direkomendasikan penggunaan terapi lini kedua yaitu penggunaan ARV dengan *boosted – Protease Inhibitor (PI) + kombinasi 2 NRTI* (Kemenkes RI, 2019). Menurut pedoman WHO, obat *boosted- PI* yang direkomendasikan salah satunya adalah Lopinavir-ritonavir. Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan regimen ARV berbasis Lopinavir-ritonavir memiliki profil efektivitas yang bagus untuk pasien HIV AIDS. Profil toleransi yang baik dan ketahanan resistensi yang baik membuat Lopinavir-ritonavir menjadi bagian dari lini kedua ARV yang dapat digunakan untuk pasien anak hingga dewasa (Kemenkes RI, 2019).

Lopinavir-ritonavir adalah salah satu ARV golongan *Protease Inhibitor* yang secara spesifik mampu memecah poliprotein virus menjadi sejumlah enzim *essential* dan beberapa protein struktural. Penghambatan ini dapat mencegah pematangan partikel virus dan menghasilkan produksi virion yang tidak menular (Whalen *et al*, 2019). Berdasarkan dari mekanisme kerja tersebut menyebabkan proses maturasi virus menjadi terhambat. Efek antiretroviral Lopinavir 3 – 4x lebih besar dibandingkan Ritonavir dalam menekan replikasi HIV akan tetapi salah satu permasalahan dalam penggunaan monoterapi Lopinavir adalah durasi kerja yang pendek. Permasalahan farmakokinetika tersebut disebabkan oleh karena Lopinavir secara ekstensif dimetabolisme oleh enzim CYP3A4. Penambahan Ritonavir dapat meningkatkan durasi kerja dari Lopinavir dengan cara menghambat enzim CYP3A4 sehingga kombinasi Lopinavir-ritonavir secara signifikan dapat meningkatkan durasi kerja dari Lopinavir. Tingkat resistensi terhadap ARV golongan NRTI dan NNRTI yang tinggi di beberapa Negara menjadikan penggunaan Lopinavir-ritonavir yang semakin meningkat di beberapa Negara dengan prevalensi penderita HIV-AIDS

tinggi; salah satunya Indonesia. Berdasarkan penelitian dengan desain penelitian *Randomized Controlled Trial (RCT)* yang dilakukan di Wuhan, China pada 99 pasien yang mendapatkan kombinasi ARV Lopinavir-Ritonavir, sebanyak 13 pasien mengundurkan diri akibat efek samping serius yang dialami salah satunya perubahan profil lipid. Efek samping yang sering dilaporkan pada penggunaan Lopinavir-ritonavir adalah gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare) dengan intensitas ringan hingga sedang dan gangguan metabolik (hiperlipidemia dan resistensi insulin) dengan intensitas sedang hingga berat. Peningkatan profil lipid (kolesterol total, LDL, Trigliserida) dan gula darah pasien setelah mengkonsumsi ARV berbasis PI seperti Lopinavir-ritonavir menjadi salah satu faktor penghambat penggunaan ARV lini kedua tersebut (Cao *et al.*, 2020).

Pemberian antiretroviral lini kedua yakni Lopinavir-Ritonavir dapat menyebabkan beberapa gangguan metabolik dan berkontribusi tinggi terhadap peningkatan faktor resiko penyakit jantung koroner. Abnormalitas yang teramati setelah penggunaan Lopinavir-ritonavir adalah perubahan Elektrokardiogram (EKG) berupa perpanjangan interval PR dan QT dan gangguan konduksi pada jantung apabila digunakan bersama obat yang dapat memperpanjang interval PR. Resiko kelahiran prematur pada penggunaan ibu hamil, lipoatrofi, sindrom metabolik, dan dislipidemia telah dilaporkan di beberapa penelitian menjadi efek samping serius yang umum muncul pada pasien (Anderson *et al.*, 2017). Menurut penelitian dengan desain penelitian *Cross Sectional* yang dilaksanakan di Taiwan, melaporkan adanya peningkatan kejadian penyakit jantung koroner dan stroke pada pasien HIV dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi sebesar 0,96% versus 0,24%. Hal serupa juga teramati di Korea Selatan, dimana sebanyak 23,4% pasien HIV yang menggunakan regimen ARV yang mengandung PI terdeteksi mengalami perkembangan plak aterosklerosis di pembuluh arteri

karotid (Bijker *et al*, 2017). Penggunaan Lopinavir-Ritonavir tampaknya menyebabkan efek yang tidak menguntungkan yaitu dislipidemia. Mekanisme terjadinya hipertrigliseridemia adalah pada sintesis trigliserida dan metabolisme apoB. Adanya lipodistrofi dan resistensi insulin sangat berkontribusi pada terjadinya hipertrigliseridemia. Pada pasien HIV, asam lemak bebas yang terperangkap mengalami gangguan yang dikarenakan tidak adanya jaringan adipose subkutaneus yang cukup. Ini akan menyebabkan jaringan non- adipose seperti hati, otot skeletal, dan pancreas akan terpapar pada konsentrasi asam lemak bebas. Asam lemak bebas akan mencapai hati dan dapat menyebabkan peningkatan sintesis VLDL dan terjadi dislipidemia (Meini *et al*, 2020). Kasus peningkatan profil lipid pada pasien HIV AIDS yang menggunakan obat PI telah banyak dilaporkan. Abnormalitas profil lipid yang sering dilaporkan adalah kondisi hipertrigliseridemia dengan kadar lebih dari 750 mg/dL dan hiperkolesterolemia dengan kadar kolesterol total lebih dari 300 mg/dL. Peningkatan kadar lipid dan gula darah menjadi faktor resiko penting perkembangan penyakit jantung koroner.

Salah satu terapi yang direkomendasikan untuk mengendalikan profil lipid pada pasien HIV AIDS dengan regimen PI adalah obat golongan Statin. Penggunaan obat golongan Statin sudah sangat luas digunakan dan terbukti efektif dalam menekan progresivitas penyakit jantung koroner. Obat golongan statin yang tersedia di Indonesia saat ini adalah Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin dan Pitavastatin (Perkeni, 2019). Salah satu obat dari golongan Statin yang paling banyak digunakan saat ini adalah Simvastatin yang merupakan suatu *prodrug*. Metabolisme Simvastatin memerlukan enzim CYP agar dapat diubah menjadi bentuk metabolit hidroksi aktif. Penggunaan Simvastatin bersamaan dengan Ritonavir dapat menyebabkan peningkatan *prodrug*

lakton untuk dihidrolisis melalui jalur non CYP. Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan kadar *area under curve* (AUC) Simvastatin hingga 6 – 30x saat dikonsumsi bersamaan dengan regimen ARV berbasis Ritonavir. Peningkatan kadar AUC tersebut berkorelasi dengan peningkatan risiko kejadian rhabdomyolisis pada pasien. Perbedaan senyawa dan profil farmakokinetika dari masing-masing obat golongan Statin membuat interaksi yang terjadi saat diberikan bersamaan dengan ARV berbasis PI juga ikut bervariasi (Chastain *et al*, 2017). Variasi interaksi dari masing-masing Statin dengan PI akan menyebabkan perbedaan profil efektivitas maupun efek samping.

Berdasarkan dari pemaparan di atas maka penting untuk melaksanakan kajian literatur terkait efektivitas dan keamanan penggunaan berbagai obat golongan statin pada pasien HIV AIDS yang menggunakan regimen Lopinavir-Ritonavir. Kajian literatur akan dilaksanakan dengan menggunakan *database* Pubmed dan *Google Scholar* untuk mengkaji efektivitas terapi statin (penurunan LDL, trigliserida, kolesterol total, peningkatan HDL, dan kadar AUC obat golongan Statin) dan efek samping (rhabdomyolisis). Hasil dari kajian literatur ini diharapkan dapat memberikan informasi penting terkait pemilihan obat golongan statin hingga efek samping yang wajib dimonitoring oleh klinisi pada saat persepsan Statin pada pasien HIV-AIDS dengan regimen Lopinavir-Ritonavir yang mengalami dislipidemia.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas maka didapatkan rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana kajian terkait efektivitas terapi statin pada pasien HIV AIDS dengan regimen Lopinavir-Ritonavir yang mengalami Dislipidemia?
2. Bagaimana kajian keamanan pemberian terapi statin pada pasien HIV AIDS dengan regimen Lopinavir-Ritonavir yang mengalami Dislipidemia?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengkaji efektivitas terapi statin pada pasien HIV AIDS dengan regimen Lopinavir-Ritonavir yang mengalami dislipidemia
2. Untuk mengkaji profil keamanan pemberian obat golongan Statin pada pasien HIV AIDS dengan regimen Lopinavir-Ritonavir

### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Dapat memberikan informasi perkembangan kasus HIV yang ditujukan kepada Pemerintah, sebagai masukan untuk penyusunan kebijakan dan program pembangunan kesehatan dalam rangka pencegahan efek samping pemberian terapi Protease Inhibitor dan penanganan pada pasien HIV
2. Dapat memberikan rekomendasi untuk bahan pertimbangan dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terutama pada pasien HIV yang mengalami dislipidemia.
3. Memberikan pengetahuan tentang pemilihan terapi yang tepat untuk pasien HIV yang mengalami dislipidemia