

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
PENGUNAAN KOMBINASI DOLUTEGRAVIR-
LAMIVUDINE PADA PASIEN HIV-AIDS**



DIAN ANGGRAENI

2443016219

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2022

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
PENGUNAAN KOMBINASI DOLUTEGRAVIR-LAMIVUDINE
PADA PASIEN HIV-AIDS**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

Oleh:

DIAN ANGGRAENI

2443016219


Telah disetujui pada tanggal 07 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



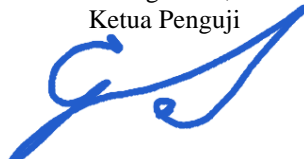
apt. Dra. Siti Surdijati, MS
NIK. 241.12.0734

Pembimbing II,



Dr. Erwin Astha T. dr., Sp.PD.
NIP. 19690420.200501.1.009

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Galuh Nawang Prawesti, M.Farm-Klin.
NIK. 241.14.0810

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Kajian Pustaka Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Kombinasi Dolutegravir-Lamivudine pada Pasien HIV-AIDS** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 30 Juni 2022



Dian Anggraeni
2443016219

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 30 Juni 2022



Dian Anggraeni
2443016219

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PENGUNAAN KOMBINASI DOLUTEGRAVIR-LAMIVUDINE PADA PASIEN HIV-AIDS

DIAN ANGGRAENI
2443016219

Salah satu penyakit Infeksi Menular Seksual (*Sexually Transmitted Infectious*) yang menjadi perhatian banyak negara adalah HIV/AIDS. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan salah satu virus berjenis *retrovirus* yang menginfeksi dan menyerang sel limfosit CD4 dan mampu bereplikasi dengan cepat sehingga mengakibatkan turunya imunitas tubuh manusia. Perkembangan virus ini ditandai dengan penurunan jumlah CD4 hingga peningkatan *viral load*. Menurut *World Health Organization* pada tahun 2021 kombinasi NRTI (lamivudine) dengan golongan INSTI yaitu dolutegravir sudah menjadi pilihan lini pertama pada pasien HIV yang akan memulai terapi. Kajian pustaka ini bertujuan untuk memaparkan bukti ilmiah terkini mengenai efektivitas dan keamanan regimen terapi dolutegravir dan lamivudine pada pasien HIV-AIDS. Proses penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini dilakukan pada *database* PubMed dan *Google Scholar* dengan kombinasi kata kunci "Dolutegravir and Lamivudine", "Anti-HIV Agents", dan "*Adverse effects and therapeutic use*". Berdasarkan dari hasil penelusuran tersebut didapatkan 11 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 11 artikel 7 artikel menunjukkan bahwa kombinasi DTG dan 3TC memiliki efektivitas yang baik dalam menekan virus secara berkelanjutan dinilai dari efektifitas dan keamanan penggunaan terapi ODHA dapat dilihat dari tanda-tanda klinis pasien yang membaik setelah terapi, adanya penurunan dari *viral load* <50 *copies/ml*, perbaikan jumlah CD4, kejadian efek samping dan infeksi oportunistik ($p<0,01$). Namun regimen dua obat tidak lebih efektif dari regimen 3 obat yang berbasis dolutegravir dan lamivudine ($p<0,05$). Efek samping yang terjadi pada penggunaan DTG dan 3TC yakni gangguan gastrointestinal (mual, muntah, dan diare) dan gangguan neuropsikiatrik (insomnia, depresi).

Kata kunci: Dolutegravir, Lamivudine, HIV-AIDS, efektivitas, keamanan

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW ON THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF USING DOLUTEGRAVIR-LAMIVUDINE COMBINATIONS IN HIV-AIDS PATIENTS

**DIAN ANGGRAENI
2443016219**

One of the STI diseases which is the center of attention in every country is HIV/AIDS. Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a retrovirus that infects and attacks CD4 lymphocyte cells and is able to replicate rapidly, resulting in a decrease in human immunity. The development of this virus is characterized by a decrease in CD4 cell count to an increase in viral load. According to the World Health Organization, in 2021 the combination of NRTI (lamivudine) with the INSTI group, namely dolutegravir, has become the first line of choice in HIV patients who will start therapy. This literature review aims to present current evidence regarding the effectiveness and safety of dolutegravir and lamivudine therapy regimens in HIV-AIDS patients. Moreover, the process of searching for articles in this literature review was conducted on the PubMed and Google Scholar database with a combination of the key words "Dolutegravir and Lamivudine", "Anti-HIV agents", and "Side effects and therapeutic use". Based on the search results, 11 articles were found that met the inclusion criteria. From 11 articles, 7 articles showed that the combination of DTG and 3TC had good effectiveness in suppressing the virus on an ongoing basis, judging from the effectiveness and safety of using therapy for ODHA, which could be seen from clinical signs that improved after therapy, a decrease in viral load <50 copies/ml, improvement in CD4 cell count, incidence of side effects and opportunistic infections ($p < 0.01$). However, the two-drug regimen was not more effective than the 3-drug regimen based on dolutegravir and lamivudine ($p < 0.05$). The side effects that occur with the use of DTG and 3TC are gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, and diarrhea) and neuropsychiatric disorders (insomnia, depression).

Keywords: Dolutegravir, Lamivudine, HIV-AIDS, efficacy, safety

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunianya sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Pustaka Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Kombinasi Dolutegravir-Lamivudine Pada Pasien HIV-AIDS”** dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penyusunan skripsi ini terselesaikan berkat bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan skripsi ini:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan berkat yang luar biasa sempurna yang selalu mendengar doa saya dan memberikan jalan keluar demi kelancaran pendidikan dari awal kuliah hingga penyelesaian skripsi.
2. apt. Dra.Siti Surdijati, MS. selaku pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu dan arahan untuk memberikan bimbingan sehingga dapat terselesaikan penelitian ini dengan baik.
3. Dr. Erwin Astha T. dr., Sp.PD. KPTI., FINASIM. selaku pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu, kesabaran, dan saran yang sangat berharga dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
4. apt. Galuh Nawang Prawesti, M. Farm.Klin. selaku penguji I dan apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm, M.Farm. selaku penguji II yang telah banyak memberikan saran dan juga masukan yang sangat bermanfaat sehingga membuat penelitian ini lebih sempurna dari yang seharusnya.

5. apt. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip., Sc. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana yang baik untuk mendukung penelitian ini.
6. apt. Sumi Wijaya, Ph.D., dan apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm selaku Dekan dan Ketua Prodi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya mandala Surabaya.
7. Dr. Y Lannie Hadisoewignyo S.Si., M.Si., selaku dosen penasihat akademik yang telah memberikan arahan dan nasihat selama saya mengikuti proses pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Seluruh dosen pengajar, staf dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang memberikan ilmu bermanfaat dan arahan saat perkuliahan.
9. Orang tua tercinta Ayah Tohari dan Ibu Mia yang telah memberikan kehidupan serta dukungan dari kecil hingga saat ini sehingga dapat menyelesaikan pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
10. Sahabat tercinta Lita, Anna, Nindya yang selalu menjadi sarana diskusi ketika menemukan permasalahan di dalam proses pengerjaan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu saya harapkan segala kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya untuk ilmu kefarmasian.

Surabaya, 30 Juni 2022

Penulis

iv

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Bagi Fakultas	6
1.4.2 Bagi Penyelenggara Kesehatan	7
1.4.3 Bagi Peneliti	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 <i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>	8
2.1.1 Definisi <i>Human Immunodeficiency Virus</i>	8
2.1.2 Epidemiologi	9
2.1.3 Etiologi.....	10
2.1.4 Patofisiologi	11
2.1.5 Siklus Hidup HIV	12

	Halaman
2.1.6	Klasifikasi HIV 14
2.1.7	Manifestasi Klinis..... 17
2.1.8	Gejala HIV 19
2.1.9	Faktor Risiko 19
2.1.10	Diagnosis HIV 20
2.1.11	Tatalaksana Terapi Antiretroviral pada Pasien HIV 23
2.2	Tinjauan NRTI..... 30
2.2.1	Mekanisme Kerja NRTI 30
2.2.2	Lamivudine..... 30
2.2.3	Indikasi dan Dosis 31
2.2.4	Farmakokinetik..... 33
2.2.5	Farmakodinamik..... 33
2.2.6	Efek Samping 34
2.3	Tinjauan INSTI..... 34
2.3.1	Mekanisme Kerja INSTI 34
2.3.2	Dolutegravir 35
2.3.3	Indikasi dan Dosis 36
2.3.4	Farmakokinetik..... 37
2.3.5	Efek Samping 37
2.4	Tinjauan <i>Evidence Based Medicine</i> 38
2.5	Tinjauan <i>Narrative Literature Review</i> 41
2.6	Tinjauan <i>Searching Strategy</i> 43
2.7	Kerangka Konseptual..... 45
BAB 3	METODE PENELITIAN 46
3.1	Rancangan Penelitian..... 46
3.2	Pencarian Literatur 46

	Halaman
3.3	Kriteria Inklusi Literatur..... 47
3.4	Kriteria Eksklusi Literatur 47
3.5	Studi Eligibilitas 47
3.6	Proses Pemilihan Artikel Terpilih..... 48
3.7	Definisi Operasional Penelitian 49
3.8	Ekstraksi Data..... 50
3.9	Analisis Data..... 51
3.10	Kerangka Operasional 51
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN 52
4.1	Hasil Penelitian..... 52
4.1.1	Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur 52
4.1.2	Karakteristik Artikel Terpilih 53
4.2	Pembahasan 79
4.2.1	Profil Efektivitas Kombinasi Dolutegravir dan Lamivudine Berdasarkan Kadar Viral dan CD4..... 80
4.2.2	Profil Keamanan Kombinasi Dolutegravir dan Lamivudine Berdasarkan Kejadian Efek Samping 84
4.2.3	Profil Kejadian Infeksi Oportunistik pada Kombinasi Dolutegravir dan Lamivudine 85
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN 87
5.1	Kesimpulan..... 87
5.2	Saran 87
	DAFTAR PUSTAKA 89
	LAMPIRAN A 98

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Stadium klinis infeksi HIV17
Tabel 2.2	Gejala mayor dan minor HIV19
Tabel 2.3	Kriteria interpretasi hasil tes anti-HIV dan tindak lanjutnya23
Tabel 2.4	Kelas obat antiretroviral24
Tabel 2.5	Rekomendasi terapi ARV dilihat dari jumlah CD426
Tabel 2.6	Rekomendasi ARV lini pertama, lini pertama alternatif, lini kedua dan ketiga berdasarkan WHO (2021)27
Tabel 3.1	Kombinasi Kata Kunci Pencarian Artikel Terkait47
Tabel 4.1	Karakteristik Jurnal Terpilih53
Tabel 4.2	Artikel Terpilih54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Struktur Virus HIV11
Gambar 2.2	Siklus replikasi HIV-114
Gambar 2.3	Alur diagnosis HIV pada anak >18 bulan, remaja dan dewasa22
Gambar 2.4	Siklus HIV dan target dari obat antiretroviral25
Gambar 2.5	Struktur kimia lamivudine31
Gambar 2.6	Struktur kimia dolutegravir35
Gambar 2.7	Rekomendasi dosis dolutegravir.....36
Gambar 2.8	Piramida bukti40
Gambar 2.9	Kerangka konseptual penelitian45
Gambar 3.1	Proses pemilihan artikel terpilih49
Gambar 3.2	Kerangka operasional penelitian51
Gambar 4.1	Alur Proses Skrining Literatur.....52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A Skrining PUBMED & Google Scholar.....	98

DAFTAR SINGKATAN

STI	: <i>Sexually Transmitted Infectious</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARV	: Antiretroviral
CD4	: <i>Cluster of Differentiation Four</i>
NNRTIs	: <i>Non-nukleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NRTI	: <i>Nukleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
TDF	: <i>Tenofovir Disoproxil Fumarate</i>
3TC	: Lamivudine
FTC	: Emtricitabine
EFV	: Efavirenz
AZT	: Zidovudine
NVP	: Nevirapine
LPV/r	: Lopinavir-ritonavir
DTG	: Dolutegravir
KDT	: Kombinasi Dosis Tetap
FDC	: <i>Fixed Dose Combination</i>
PI	: <i>Protease Inhibitor</i>
EBM	: <i>Evidence Best Medicine</i>
RNA	: Asam Ribonukleat
DNA	: Asam Deoksiribonukleat
TLC	: <i>Total Lymphocyte Count</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
VL	: <i>Viral Load</i>

TN : *Treatment Naive*
TE : *Treatment Experienced*