

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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 turunnya imunitas tubuh manusia. Perkembangan virus ini ditandai dengan penurunan jumlah CD4 hingga peningkatan viral load ($>100.000/\mu\text{l}$) (WHO, 2020). Mekanisme dari virus ini sendiri adalah mengubah informasi genetik yang berada dalam RNA ke dalam bentuk DNA host. HIV merusak sel CD4 dan memakainya sebagai pabrik untuk membuat virus baru dalam jumlah besar. Virus baru kemudian menularkan ke sel CD4 lain sehingga semakin lama jumlah sel CD4 yang sehat semakin menurun. Sistem imun tubuh semakin memburuk dan tubuh tidak mampu lagi melawan infeksi yang dapat mengakibatkan perburukan penyakit menjadi AIDS (Sorstedt *et al.*, 2018). AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) sendiri merupakan kumpulan gejala yang timbul akibat virus HIV dalam tahap ini kemampuan tubuh dalam melawan infeksi sepenuhnya hilang sehingga risiko terjadi infeksi oportunistik meningkat. Transmisi HIV dapat terjadi melalui kontak seksual maupun terpapar darah orang dengan HIV AIDS, tindakan berisiko seperti penggunaan jarum suntik secara bergantian, hubungan anorektal, dan penularan dari ibu terinfeksi ke janin semasa kehamilan (Andreson *et al.*, 2017).

Kasus infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) setiap tahun semakin meningkat. Kasus tersebut merupakan penyakit yang sangat cepat penularannya di seluruh dunia. Daerah Asia Tenggara merupakan daerah

nomor dua terbanyak kasus HIV dengan jumlah penderita 3,6 juta orang dan 37% dari jumlah tersebut adalah wanita. Indonesia sendiri merupakan satu dari lima negara dengan jumlah penderita HIV yang terbesar selain Thailand, Myanmar, Nepal dan India (Ladyani, 2019). Kasus HIV yang terjadi di Indonesia, berdasarkan data statistik pada tahun 2020 sebanyak 41.987 kasus dengan jumlah infeksi HIV terbanyak pertama di provinsi Jawa Timur sebanyak 7.157 kasus dengan jumlah penderita tertinggi yaitu di kota Surabaya (Ditjen P2P SIHA, 2020). Menurut PERMENKES tahun 2019 upaya penanggulangan infeksi HIV di Indonesia juga menunjukkan hasil yang menggembirakan meski sejumlah kendala masih harus diatasi. Komitmen Indonesia bersama negara lain untuk melakukan pendekatan fast track 90-90-90 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. Studi HIV *prevention trial network* (HPTN) membuktikan bahwa terapi ARV merupakan pencegahan penularan HIV paling efektif saat ini.

Terapi ARV pada umumnya diberikan dalam bentuk penggabungan obat karena dapat menurunkan kejadian kekebalan dan kemungkinan efek samping kecil. Pasien HIV/AIDS juga menerima terapi obat atau zat lain bersamaan dengan obat ARV untuk menangani keadaan atau infeksi lain yang dialami (Widiyanti, 2016). *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015 merekomendasikan obat antiretroviral (ARV) pada HIV/AIDS di antaranya golongan *Nucleoside/Nukleotide Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) (Lamivudine, Tenovofir). NRTI bekerja dengan cara menghambat kompetitif *Reverse Transcriptase* HIV-1 dimana penggabungan ke dalam pembentukan rantai DNA virus menyebabkan penghentian pembentukan rantai secara prematur, karena penghambatan proses pengikatan dengan

nukleotida yang masuk. Setiap agen pada mekanisme tersebut membutuhkan aktivasi intrasitoplasmik melalui fosforilasi oleh enzim seluler ke bentuk trifosfat (Katzung, 2015). Penggunaan kelas *antiretroviral integrase strand transfer inhibitor* (INSTIs) generasi kedua contohnya dolutegravir yang memiliki mekanisme menghambat integrase enzim virus HIV pada DNA dari sel T CD4 penjamu dibuktikan lebih baik dibandingkan dengan golongan generasi kesatu lainnya (raltegravir dan elvitegravir). Pada studi klinis yang membandingkan dolutegravir dengan obat antiretroviral lainnya, dolutegravir terbukti sama efektifnya dengan obat lain pada populasi yang diteliti. Penelitian menggunakan dolutegravir pada pasien yang sudah menggunakan berbagai ARV sebelumnya dan sudah mempunyai resistensi terhadap penghambat integrase menunjukkan sebanyak 69% pasien mampu mencapai kadar HIV (*viral load*) tidak terdeteksi pada minggu ke 24 (Castagna *et al.*, 2014).

Obat antiretroviral (ARV) dibagi menjadi enam kelompok, yaitu 1) *Nucleoside/ Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTIs); 2) *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTIs); 3) *Integrase Inhibitors*; 4) *Entry Inhibitors*; 5) *Protease Inhibitors/PIs*; 6) *Booster drugs* (Lippincot, 2019). Menurut WHO tahun 2021 pedoman pengobatan ARV, terapi lini pertama untuk pasien HIV/AIDS adalah 2 NRTI + DTG golongan NRTI yang biasanya digunakan adalah TDF dan 3TC. Terapi lini kedua adalah 2 NRTI + ATV/r atau LPV/r. Penggunaan ARV kombinasi NRTI dan INSTIs direkomendasikan sebagai lini pertama alternatif pada infeksi HIV oleh *Department of Health and Human Services* (DHHS) di Amerika, *European AIDS Clinical Society* (EACS) dan *International Antiviral Society-USA* (IAS-USA). Pada wanita yang belum pernah mendapatkan terapi sebelumnya, regimen kombinasi dolutegravir ditambah abacavir (ABC) dan lamivudine (3TC) lebih superior dalam menekan *viral load* (HIV-1 RNA <50

kopi/mL) pada minggu ke 48 dibandingkan dengan kombinasi atazanavir/ritonavir (ATV/r) ditambah tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) (Orell *et al.*, 2016). Menurut *World Health Organization* pada tahun 2021 kombinasi NRTI dengan golongan INSTI yaitu dolutegravir sudah menjadi pilihan lini pertama pada pasien HIV yang akan memulai terapi. Dolutegravir sendiri dinilai lebih memiliki kelebihan dibandingkan dengan lini pertama lama yaitu efavirens. Data menunjukkan bahwa dolutegravir memiliki kelebihan dapat digunakan pada pasien dengan infeksi HIV tipe 2, peluang tinggi mencegah resistensi dan lebih sedikit interaksi dengan obat-obatan lainnya. Kombinasi Lamivudine dan dolutegravir memiliki efektifitas yang baik dalam menekan *viral load* juga disertai dengan beberapa laporan efek samping yang terjadi pada penggunaan kombinasi kedua obat tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya melaporkan adanya kejadian efek samping paling umum adalah diare, nasofaringitis dan infeksi saluran pernapasan bagian atas. Efek samping paling fatal pada pasien dengan keadaan *withdrawal* adalah terjadinya gangguan ansietas seperti depresi dan kecenderungan untuk bunuh diri (Wyk *et al.*, 2020). Dalam studi kohort melibatkan 556 pasien di Belanda yang di *follow up* selama 225 hari penggunaan dolutegravir dihentikan pada 15,3% pasien dikarenakan adanya bukti kejadian intolerabilitas seperti gangguan neuropsikiatri (insomnia, gangguan tidur, ansietas) dan keluhan gastrointestinal (Boer *et al.*, 2016).

Untuk mencapai berbagai tujuan pengobatan ARV, dibutuhkan pengobatan ARV yang berhasil. Keberhasilan pengobatan pada pasien HIV dinilai dari tiga hal, yaitu keberhasilan klinis, keberhasilan imunologis, dan keberhasilan virologis. Keberhasilan klinis adalah terjadinya perubahan klinis pasien HIV seperti peningkatan berat badan atau perbaikan infeksi oportunistik setelah pemberian ARV. Keberhasilan imunologis adalah

terjadinya perubahan jumlah limfosit CD4 menuju perbaikan, yaitu naik lebih tinggi dibandingkan awal pengobatan setelah pemberian ARV. Sementara itu, keberhasilan virologis adalah menurunnya jumlah virus dalam darah setelah pemberian ARV. Target yang ingin dicapai dalam keberhasilan virologis adalah tercapainya jumlah virus serendah mungkin atau di bawah batas deteksi yang dikenal sebagai jumlah virus tak terdeteksi (*undetectable viral load*) (Kemenkes, 2015).

Berdasarkan penelitian di atas untuk meningkatkan kualitas terapi obat HIV-AIDS maka seluruh tenaga kesehatan dituntut untuk mampu melaksanakan praktek berbasis bukti ilmiah atau yang dikenal dengan *evidenced based practice*. Dalam menjamin pemilihan terapi HIV-AIDS yang efektif, aman, dan efisien maka diperlukan beberapa bukti ilmiah dari penelitian terbaik. *Evidence Based Medicine* (EBM) secara umum didefinisikan sebagai proses menemukan, menilai, dan menggunakan temuan penelitian secara sistematis sebagai dasar untuk keputusan klinis. Maka dari itu obat harus berdasarkan bukti penelitian dimana bukti harus teliti dan bijaksana, dievaluasi secara kritis bukan penerimaan pasif dari hasil penelitian (Samad *et al.*, 2018). Melihat pentingnya peran Dolutegravir-Lamivudine sebagai salah satu obat antiretroviral dalam tata laksana HIV AIDS maka dari itu penting untuk dilaksanakan penelitian *literature review* dengan tujuan mengevaluasi efektivitas (*viral load*, kejadian infeksi oportunistik, kadar CD4) dan keamanan Dolutegravir-Lamivudine dalam upaya menekan angka mortalitas maupun morbiditas pada pasien HIV-AIDS diberbagai usia. Hasil dari *literature review* ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam penggunaan Dolutegravir-Lamivudine untuk pasien HIV/AIDS di berbagai usia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilakukan penelitian mengenai studi efektivitas dan keamanan penggunaan regimen ARV NRTI dan INSTI berbasis dolutegravir-lamivudine pada pasien HIV-AIDS dengan perumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana efektivitas penggunaan dolutegravir-lamivudine dalam regimen antiretroviral pada pasien HIV-AIDS berdasarkan parameter *viral load*, CD4 dan frekuensi kejadian infeksi oportunistik?
2. Bagaimana profil keamanan penggunaan dolutegravir-lamivudine dalam regimen antiretroviral pada pasien HIV-AIDS berdasarkan parameter kejadian efek samping terutama kejadian neuropsikiatrik (insomnia, gangguan tidur, ansietas) dan keluhan gastrointestinal?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengkaji efektivitas penggunaan regimen terapi berbasis dolutegravir-lamivudine pada pasien HIV-AIDS berdasarkan parameter *viral load*, CD4 dan frekuensi kejadian infeksi oportunistik.
2. Untuk mengkaji keamanan penggunaan regimen terapi berbasis dolutegravir-lamivudine pada pasien HIV-AIDS berdasarkan parameter kejadian efek samping terutama kejadian neuropsikiatrik (insomnia, gangguan tidur, ansietas) dan keluhan gastrointestinal.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Fakultas

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi masyarakat akademik yaitu para mahasiswa dan dosen, serta dapat

dimanfaatkan sebagai gambaran dan sumber informasi untuk dikembangkan menjadi penelitian lanjutan.

1.4.2 *Bagi Penyelenggara Kesehatan*

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang pengobatan pasien sehingga dapat memberikan rekomendasi untuk bahan pertimbangan dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terutama pada tata laksana HIV-AIDS.

1.4.3 *Bagi Peneliti*

Dapat menambah pengalaman dan wawasan dalam dunia kefarmasian dengan pelaksanaan *literature review* terkait efektivitas dan keamanan obat kombinasi dolutegravir-lamivudine pada pasien HIV/AIDS.