

**ANALISIS INTERAKSI OBAT, EFEK SAMPING DAN REAKSI OBAT MERUGIKAN  
PADA PASIEN HIV/AIDS**

**Laporan Tugas Akhir**

**Sela Puspita Anggrayni  
11161119**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2020**

# LEMBAR PENGESAHAN

## ANALISIS INTERAKSI OBAT, EFEK SAMPING DAN REAKSI OBAT MERUGIKAN PADA PASIEN HIV/AIDS

### Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Sela Puspita Anggrayni**  
**11161119**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr. apt. Entris Sutrisno, MH.Kes)



(apt. Eva Kusumahati, M.Si)

## ABSTRAK

### ANALISIS INTERAKSI OBAT, EFEK SAMPING DAN REAKSI OBAT MERUGIKAN PADA PASIEN HIV/AIDS

Oleh :

**Sela Puspita Anggrayni**  
**11161119**

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah infeksi yang menyerang sistem kekebalan dan melemahkan kemampuan tubuh untuk memerangi infeksi, sedangkan AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) yaitu sindrom kekebalan tubuh oleh infeksi HIV. Virus ini menyerang sel CD4 (*Cluster of Differentiation*). Review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui interaksi obat, efek samping serta reaksi obat merugikan yang terjadi setelah pemberian antiretroviral. Metode yang digunakan adalah kajian sistematik dari hasil penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi taraf nasional maupun internasional melalui *search engine* pada *database Google Scholar, PubMed dan ScienceDirect*. Hasil review menunjukkan bahwa pasien HIV/AIDS didominasi oleh laki-laki 62% pada rentang usia 16-36 tahun 41%. Rejimen antiretroviral yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi Tenofovir + Lamivudin + Efavirenz sebesar 40%. Kesimpulan: terdapat interaksi obat antara rifampisin+efavirenz 4% dan nevirapin+flukonazol 3%. Efek samping yang paling banyak terjadi yaitu ruam/alergi 19%, mual/muntah 12%, anemia 11%. Reaksi obat merugikan yang paling banyak terjadi yaitu gangguan sistem pencernaan dan hepatobilier 24%, gangguan neuropsikiatri 17% dan gangguan sistem dermatologis 12%.

Kata Kunci : HIV/AIDS; CD4; antiretroviral

## **ABSTRACT**

### **ANALYSIS OF DRUG INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND ADVERSE DRUG REACTIONS IN HIV/AIDS PATIENTS**

**By :**

**Sela Puspita Anggrayni**

**11161119**

*HIV (Human Immunodeficiency Virus) is an infection that attacks the immune system and weakens the body's ability to fight infection, while AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) is an immune syndrome caused by HIV infection. This virus attacks CD4 cells (Cluster of Differentiation). This journal review aims to determine drug interactions, side effects and adverse drug reactions that occur after antiretroviral administration. The method used is a systematic study of the results of the search for published scientific journals at national and international levels through search engines on the Google Scholar, PubMed and ScienceDirect databases. The review results showed that HIV / AIDS patients were dominated by men 62% in the age range 16-36 years 41%. The most widely used antiretroviral regimen is the 40% combination of Tenofovir + Lamivudin + Efavirenz. Conclusion: There is a drug interaction between rifampin + efavirenz 4% and nevirapin + fluconazole 3%. The most common side effects were rash / allergy 19%, nausea / vomiting 12%, anemia 11%. The most common adverse drug reactions were 24% gastrointestinal and hepatobiliary system disorders, 17% neuropsychiatric disorders and 12% dermatological system disorders.*

*Keywords: HIV/AIDS; CD4; antiretroviral*

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena atas rahmat, karunia serta taufik dan hidayah-Nya lah penulis dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir yang berjudul “ANALISIS INTERAKSI OBAT, EFEK SAMPING DAN REAKSI OBAT MERUGIKAN PADA PASIEN HIV/AIDS” sebagai salah satu syarat kelulusan program Strata satu di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung. Penulis menyadari bahwa penyusunan Skripsi ditengah wabah COVID-19 ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan, doa dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Keluarga khususnya papah Hariyanto, mamah Sri Astutik, mpi dan mba vera yang telah memberi berbagai macam bantuan baik secara dorongan doa, motivasi, moral dan materi.
2. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno , MH.Kes. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana.
3. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, MH.Kes selaku Dosen Pembimbing utama dan Ibu apt. Eva Kusumahati, M.Si selaku Dosen Pembimbing serta, yang telah meluangkan waktunya, memberikan bimbingan dan nasihat dalam menyusun Skripsi Penelitian.
4. Ibu apt. Lia Marliani, M.Si sebagai wali dosen, Bapak/Ibu Dosen Universitas Bhakti Kencana yang telah banyak memberikan ilmunya selama masa studi.
5. Nita Anesta dan Syahrul Firdaus team rebahan menuju perubahan (partner FKK) yang selalu memberikan semangat dan doa dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
6. Geng Badut (Tia, Intan, Esti, Amel,Jihan) yang selalu memberikan dukungan dan keyakinan dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
7. CIS Group (Anggina, Bena, Sri, Putri P, Putri S) dan Wanda yang selalu memberikan dukungan serta selalu ada selama masa perkuliahan hingga tugas akhir ini selesai. Teimakasih Sania Syarif Fatunnisa telah sama-sama berjuang dan saling memberi dukungan dalam menyelesaikan tugas akhir.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang penulis buat ini masih jauh dari sempurna dikarenakan terbatasnya pengalaman dan pengetahuan yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala bentuk saran, masukan atau kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

(Sela Puspita Anggrayni)

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	v
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vi
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	vii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1. Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 .Rumusan masalah</b> .....	2
<b>1.3. Tujuan dan manfaat penelitian</b> .....	2
<b>1.4. Hipotesis penelitian</b> .....	2
<b>1.5. Tempat dan waktu Penelitian</b> .....	2
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	3
<b>2.1 Interaksi Obat</b> .....	3
<b>2.2 Efek Samping dan Reaksi Obat Merugikan</b> .....	3
<b>2.3 Definisi HIV</b> .....	3
<b>2.4 Etiologi</b> .....	4
<b>2.5 Patogenesis</b> .....	4
<b>2.6 Penularan HIV</b> .....	5
<b>2.7 Gejala Klinis HIV</b> .....	6
<b>2.8 Diagnosis HIV</b> .....	6
<b>2.9 Pengobatan HIV</b> .....	9
<b>2.10 Obat Antiretroviral</b> .....	10
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	17
<b>3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	17
<b>3.2 Subyek Penelitian</b> .....	17
<b>3.3 Metode Pengumpulan Data</b> .....	17
<b>3.4 Analisis Data</b> .....	17
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN</b> .....	18
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	19
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	30
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	31

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Pasien berdasarkan Jenis Kelamin .....	19
Tabel 5.2 Karakteristik Pasien berdasarkan Usia .....	19
Tabel 5.3 Karakteristik Pasien berdasarkan Jumlah CD4 .....	21
Tabel 5.4 Karakteristik Pasien jumlah viral load .....	22
Tabel 5.5 Karakteristik Pasien rejimen terapi antiretroviral .....	22
Tabel 5.6 Interaksi Obat yang terjadi setelah penggunaan antiretroviral .....	24
Tabel 5.7 Efek samping yang terjadi setelah penggunaan antiretroviral .....	24
Tabel 5.8 Reaksi Obat Merugikan yang terjadi setelah penggunaan antiretroviral ...	26
Tabel 5.9 Penilaian kausalitas dari Reaksi Obat Merugikan yang terjadi .....	26

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Bagan alir kajian sistematik penelusuran jurnal ilmiah .....	18
---	----



## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

<b>SINGKATAN</b>	<b>MAKNA</b>
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
HTLV-III	Human T lymphotropic Virus
CD4	Cluster of Differentiation
ODHA	Orang dengan HIV/AIDS
ARV	Antiretroviral
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NNRTI	Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PI	Protease Inhibitor
InSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor
ROM	Reaksi Obat Merugikan
ADR	Adverse Drug Reaction
DNA	Deoxyribonucleic Acid
RNA	Ribonucleic Acid
SCr	Serum Creatinin
ALT	Alanin Aminotransaminase
AST	Aspartat Aminotransaminase
TB	Tuberkulosis
PCR	Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzym-Linked ImmunoSorbent Assay

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

HIV (Human Immunodeficiency Virus) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia, sedangkan AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) yaitu sindrom kekebalan tubuh oleh infeksi HIV. Infeksi HIV dapat melalui perantara darah, semen, dan sekret vagina. Sebagian besar penularan (75%) diakibatkan hubungan seksual. Penyakit AIDS merupakan manifestasi klinis tahap akhir dari infeksi HIV. Virus ini menyerang sel-sel CD4 di dalam sistem kekebalan tubuh dimana sel-sel CD4 ini merupakan komponen penting dalam melawan infeksi. Tanpa pengobatan, HIV secara bertahap dapat menghancurkan sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan terjadinya AIDS (Anwar 2018).

Jumlah infeksi HIV/AIDS selalu mengalami kenaikan setiap tahunnya. Dari pertama kali ditemukan sampai dengan Juni 2018 telah dilaporkan oleh 433 (84,2%) dari 514 kabupaten/kota di 34 provinsi di Indonesia. Infeksi HIV sampai bulan Juni 2018 sebanyak 301.959 jiwa (47% dari estimasi ODHA jumlah orang dengan HIV/AIDS tahun 2018 sebanyak 640.443 jiwa) dan infeksi HIV yang terjadi paling banyak ditemukan pada rentang umur 25-49 tahun dan 20-24 tahun (Ministry of Health Republic Indonesia 2018).

Pengobatan pasien HIV adalah dengan menjalani terapi antiretroviral, yang bertujuan untuk mengurangi penularan HIV di masyarakat, menurunkan angka kematian dan kesakitan, memperbaiki kualitas hidup orang dengan HIV/AIDS (ODHA), memulihkan fungsi kekebalan tubuh juga menekan penggandaan virus secara maksimal dan terus menerus. Pemberian antiretroviral pada umumnya diberikan dalam bentuk kombinasi obat karena dapat menurunkan terjadinya resistensi. Penelitian Alvarez menemukan gabungan tiga jenis antiretroviral lebih baik daripada dua jenis antiretroviral, berupa penurunan beban virus sampai tidak terdeteksi dan peningkatan jumlah limfosit CD4. Kombinasi antiretroviral golongan Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) merupakan kombinasi yang paling banyak digunakan untuk pengobatan awal, karena obat golongan ini dampaknya relatif cukup kuat dan efektif (Siahaan 2018).

Penggunaan obat yang banyak dapat memicu terjadinya interaksi antar obat serta efek yang tidak diinginkan atau yang disebut juga dengan reaksi obat merugikan (ROM)

atau *adverse drug reaction* (ADRs) (Andi, Amalia, and Wisaksana 2015). Kejadian efek samping banyak dilaporkan dalam penggunaan obat ARV. Efek samping yang sering dilaporkan yaitu efek samping bersifat jangka pendek dan bersifat ringan seperti masalah pada syaraf, anemia, diare, pusing, lelah, sakit kepala, mual, muntah, nyeri dan ruam. Disamping itu ada juga yang mengalami efek samping jangka panjang dan lebih berat seperti lipodistrofi, resistensi insulin, kelainan lipid, penurunan kepadatan tulang, asidosis laktat, dan neuropati perifer (Barus 2017). Tujuan dilakukan review jurnal ini adalah untuk mengetahui interaksi obat, efek samping dan reaksi obat merugikan yang terjadi setelah pemberian antiretroviral.

### **1.2 . Rumusan masalah**

1. Bagaimana Interaksi Obat yang terjadi pada pasien HIV/AIDS berdasarkan pustaka jurnal ilmiah.
2. Bagaimana Efek Samping yang terjadi pada pasien HIV/AIDS berdasarkan pustaka jurnal ilmiah.
3. Bagaimana Reaksi Obat Merugikan yang terjadi pada pasien HIV/AIDS berdasarkan pustaka jurnal ilmiah.

### **1.3. Tujuan dan manfaat penelitian**

1. Mengetahui Interaksi Obat yang terjadi pada pasien HIV/AIDS berdasarkan pustaka jurnal ilmiah.
2. Mengetahui Efek Samping yang terjadi pada pasien HIV/AIDS berdasarkan pustaka jurnal ilmiah.
3. Mengetahui Reaksi Obat Merugikan yang terjadi pada pasien HIV/AIDS berdasarkan pustaka jurnal ilmiah.

### **1.4. Hipotesis penelitian**

Berdasarkan kajian Pustaka, beberapa obat antiretroviral di duga memiliki interaksi obat dengan obat rifampisin, efek samping anemia, ruam, toksisitas SSP serta reaksi obat merugikan pada pasien HIV/AIDS.

### **1.5. Tempat dan waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan Mei sampai Juli 2020 di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Jl. Soekarno-Hatta No.754 Bandung.

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Interaksi Obat**

Suatu interaksi dikatakan terjadi ketika efek dari satu obat diubah oleh kehadiran obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau oleh beberapa agen kimia lingkungan. Definisi pasien yang jauh lebih penuh warna dan informal adalah ketika obat saling bertarung atau ketika obat-obatan mendesis bersama di perut atau apa yang terjadi ketika satu obat dikonsumsi dengan yang lain hasilnya bisa berbahaya jika interaksi menyebabkan peningkatan toksisitas obat (Baxter 2010).

### **2.2 Efek Samping dan Reaksi Obat Merugikan**

Efek samping adalah efek selain efek primer dari obat yang digunakan, sudah diramalkan sebelumnya dan dalam batas dosis normal. Sedangkan reaksi obat merugikan adalah respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan serta terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis, misalnya reaksi alergi terhadap suatu obat pada dosis yang normal atau efek samping yang terjadi yang sudah diketahui sebelumnya pada dosis normal (Rusli 2018).

Efek samping selalu dikaitkan dengan penggunaan obat, sedangkan reaksi obat merugikan bisa jadi disebabkan oleh obat yang digunakan atau disebabkan oleh faktor lain. Analisis kausalitas merupakan proses evaluasi yang dilakukan untuk menentukan atau menegakkan hubungan kausal antara kejadian efek samping yang terjadi atau teramati dengan penggunaan obat oleh pasien. Algoritma Naranjo adalah kuisisioner yang biasa digunakan untuk menentukan efek yang merugikan disebabkan oleh obat atau faktor lain. Di dalam formulir pelaporan ESO atau formulir kuning, tercantum table Algoritma Naranjo, yang dapat tenaga Kesehatan manfaatkan untuk melakukan analisis kausalitas per individu pasien (Rusli 2018).

### **2.3 Definisi HIV**

Human Immunodeficiency Virus adalah infeksi yang menyerang system kekebalan dan melemahkan kemampuan tubuh untuk memerangi infeksi. *Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah lentivirus, keluarga retrovirus mamalia berevolusi untuk membangun infeksi persisten kronis dengan gejala onset klinis yang bertahap. Tidak seperti virus herpes, replikasi konstan berikutan infeksi, dan meskipun beberapa sel yang terinfeksi mungkin pelabuhan virus tidak mereplikasi selama bertahun-tahun, tanpa adanya

pengobatan umumnya tidak ada periode latensi virus yang sebenarnya berikut infeksi (Greene dan Peterlin, 2002). Manusia dan primata bukan manusia adalah satu-satunya inang alami untuk virus-virus ini. Ada dua keluarga utama HIV. Sebagian besar epidemi melibatkan HIV-1; HIV-2 terkait lebih erat untuk simian immunodeficiency virus (SIV) dan terkonsentrasi di Afrika barat (T.Dipiro 2011).

## 2.4 Etiologi

Pada tahun 1983, ilmuwan Perancis Montagnier mengisolasi virus dari pasien dengan gejala limfadenopati dan menemukan virus HIV. oleh sebab itu virus tersebut dinamakan *lymphadenopathy associated virus* (LAV). Pada tahun 1984 Gallo menemukan virus *human T lymphotropic virus* (HTLV-III) yang menyebabkan AIDS (Widiyono 2011).

Pada tahun 1986 ditemukan beberapa tipe HIV, yaitu HIV-1 yang sering menyerang manusia dan HIV-2 yang ditemukan di Afrika Barat. Virus HIV termasuk subfamily *Lentivirinae* dari family *Retroviridae* (Widiyono 2011).

Asam nukleat dari retrovirus adalah RNA yang mampu membentuk DNA dari RNA. Enzim transcriptase reverse menggunakan RNA virus sebagai cetakan untuk membentuk DNA. DNA ini berikatan dengan kromosom induk (sel limfosit T4 dan sel makrofag) yang berfungsi sebagai pengganda virus HIV.

Secara sederhana sel HIV terdiri dari:

1. Inti – RNA dan enzim transcriptase reverse (polymerase), protease, dan integrase
2. Kapsid – antigen p24
3. Sampul (antigen p17) dan tonjolan glikoprotein (gp120 dan gp41)

Waktu paruh virus berlangsung sangat cepat. Sebagian besar virus akan mati, tetapi karena mulainya awal infeksi, replikasi virus berjalan sangat cepat dan terus menerus. Dalam sehari sekitar 10 miliar virus dapat diproduksi. Replikasi inilah yang menyebabkan kerusakan system kekebalan tubuh. Tingginya jumlah virus dalam darah ditunjukkan dengan angka *viral load*, sedangkan tingkat kerusakan sistem kekebalan tubuh ditunjukkan dengan angka CD4 (Widiyono 2011).

## 2.5 Patogenesis

HIV akan menempel pada limfosit sel induk melalui gp120, sehingga akan terjadi fusi membran HIV dengan sel induk. Kemudian inti HIV masuk ke dalam sitoplasma sel induk. Di dalam sel induk, HIV tersebut akan membentuk DNA HIV dari RNA HIV

melalui enzim polymerase. Enzim integrase akan membantu DNA HIV untuk berintegrasi dengan RNA sel induk (Widiyono 2011).

DNA virus dianggap oleh tubuh sebagai DNA sel induk yang akan membentuk RNA dengan fasilitas sel induk, sedangkan mRNA dalam sitoplasma akan diubah oleh enzim protease menjadi partikel HIV. Partikel tersebut akan mengambil selubung dari bahan sel induk untuk dilepas sebagai virus HIV lainnya. Mekanisme penekanan pada sistem imun (imunosupresi) ini akan menyebabkan pengurangan dan terganggunya jumlah dan fungsi sel limfosit T (Widiyono 2011).

## **2.6 Penularan HIV**

Penyakit ini menular melalui berbagai cara, antara lain melalui cairan tubuh seperti darah, cairan genitalia, dan ASI. HIV tidak terdapat dalam air mata dan keringat. Selain melalui cairan tubuh, HIV juga ditularkan melalui (Widiyono 2011):

1. Ibu hamil
  - a. Secara intrauterine, intrapartum, dan postpartum (ASI)
  - b. Angka transmisi mencapai 20-50%
  - c. Angka transmisi melalui ASI dilaporkan lebih dari sepertiga
  - d. Laporan lain menyatakan risiko penularan melalui ASI adalah 11-29%
  - e. Dalam studi meta-analisis prospektif yang melibatkan penelitian pada dua kelompok ibu, yaitu kelompok ibu yang menyusui sejak awal kelahiran bayi dan kelompok ibu yang menyusui setelah beberapa waktu usia bayi, angka penularan HIV pada bayi yang belum disusui adalah 14% dan angka penularan HIV meningkat 29% setelah bayinya disusui.

Bayi normal dengan ibu HIV bisa memperoleh antibody HIV dari ibunya selama 6-15 bulan.

2. Jarum suntik
  - a. Prevalensi 5-10%
  - b. Penularan HIV pada anak dan remaja biasanya penyalahgunaan obat melalui jarum suntik
  - c. Diantara tahanan (tersangka atau terdakwa tindak pidana) dewasa, pengguna obat suntik di Jakarta sebanyak 40% terinfeksi HIV, di Bogor 25%, dan di Bali 53%.
3. Tranfusi darah
  - a. Risiko penularan sebesar 90%

- b. Prevalensi 3-5%
- 4. Hubungan seksual
  - a. Prevalensi 70-80%
  - b. Kemungkinan tertular dari hubungan intim adalah 1 dari 200 kali
  - c. Model penularan ini adalah yang tersering di dunia. Akhir-akhir ini dengan semakin meningkatnya kesadaran masyarakat menggunakan kondom, maka penularan melalui jalur ini cenderung menurun dan digantikan oleh penularan melalui jalur penasun (pengguna narkoba suntik)

## **2.7 Gejala Klinis HIV**

Berdasarkan buku Penyakit Tropis gejala klinis HIV meliputi (Widiyono 2011):

- a. Masa inkubasi 6 bulan-5 tahun
- b. Window periode selama 6 sampai 8 minggu, merupakan waktu saat tubuh sudah terinfeksi HIV tetapi belum terdeteksi oleh pemeriksaan laboratorium
- c. Seseorang dengan HIV dapat bertahan sampai dengan 5 tahun dan jika tidak diobati penyakit ini akan bermanifestasi sebagai AIDS.
- d. Gejala klinis muncul sebagai penyakit yang tidak khas seperti:
  - a) Diare kronis
  - b) Kandidiasis mulut yang luas
  - c) Pneumocystis carinii
  - d) Pneumonia interstisialis limfositik
  - e) Ensefalopati kronik

## **2.8 Diagnosis HIV**

Metode umum untuk menegakkan diagnosis HIV meliputi (Widiyono 2011):

1. ELISA (Enzym-Linked ImmunoSorbent Assay)

Sensitivitasnya tinggi yaitu sebesar 98,1-100%. Biasanya tes ini memberikan hasil positif 2 sampai 3 bulan setelah infeksi.

2. Western blot

Spesifitasnya tinggi yaitu sebesar 99,6-100%. Pemeriksaan dengan metode ini cukup sulit, mahal, dan membutuhkan waktu sekitar 24 jam

3. PCR (Polymerase Chain Reaction)

Tes ini digunakan untuk:

- a. Tes HIV pada bayi, karena zat antimaternal masih ada pada bayi dan dapat menghambat pemeriksaan secara serologis. Seorang ibu yang menderita HIV akan membentuk antibodi untuk melawan penyakit tersebut. Antibody tersebut yang diturunkan pada bayi melalui plasenta yang akan mengaburkan hasil pemeriksaan, seolah-olah sudah ada infeksi pada bayi tersebut. (catatan: pemeriksaan HIV sering merupakan deteksi dari zat anti-HIV bukan deteksi HIV-nya sendiri)
- b. Menetapkan status infeksi individu yang seronegative pada kelompok berisiko tinggi
- c. Tes terhadap kelompok berisiko tinggi sebelum terjadi serokonversi
- d. Tes konfirmasi untuk HIV-2, sebab ELISA mempunyai sensitivitas yang rendah untuk HIV-2.

Ditemukannya antibody HIV dengan pemeriksaan ELISA perlu dikonfirmasi dengan Western blot. Tes HIV elisa (+) sebanyak tiga kali dengan reagen yang berbeda merk menunjukkan pasien positif mengidap HIV (Widiyono 2011).

Pemeriksaan laboratorium ada tiga jenis, yaitu:

1. Pencegahan donor darah yang dilakukan satu kali oleh PMI. Bila positif disebut reaktif.
2. Serosurvei, untuk mengetahui prevalensi pada kelompok yang berisiko dan dilakukan dua kali pengujian dengan reagen yang berbeda.
3. Diagnosis, penegakkan diagnosis dilakukan tiga kali pengujian seperti yang sudah diterangkan diatas.

WHO kini merekomendasikan pemeriksaan dengan *rapid test* sehingga hasilnya bisa diketahui.

Departemen kesehatan pada tahun 2007 menyatakan stadium klinis HIV bagi orang dewasa terbagi dalam 4 kategori dan skala fungsional, yaitu (Widiyono 2011):

1. Stadium klinis 1
  - a. Asimtomatik
  - b. Limfadenitis generalisata



Skala fungsional 1: asintomatik, aktivitas normal.

2. Stadium klinis II

- a. Berat badan berkurang <10%
- b. Manifestasi mukokutaneus ringan
- c. Herpes zoster dalam lima tahun terakhir
- d. Infeksi saluran nafas bagian atas yang berulang

Skala fungsional 2: simtomatik, aktivitas normal.

3. Stadium klinis III

- a. Berat badan berkurang >10%
- b. Diare kronis tanpa penyebab yang jelas lebih dari 1 bulan
- c. Demam berkepanjangan tanpa penyebab yang jelas lebih dari 1 bulan
- d. Kandidiasis oral (*Thrush*)
- e. Oral hairy leucoplakia (OHL)
- f. TB paru
- g. Infeksi bacterial berat

Skala fungsional 3: <50% dalam 1 bulan terakhir terbaring.

4. Stadium klinis IV (kriteria WHO: Klinis AIDS)

- a. HIV wasting syndrome
- b. Pneumonia pneumocystic carinii
- c. Toxoplasmosis otak
- d. Diare karena kriptosporidiosis >1 bulan
- e. Kriptokosis ekstraparu
- f. Penyakit sitomegalovirus pada satu organ selain hati, limpa, atau kelenjar getah bening
- g. Infeksi virus herpes simplex di mukokutaneus >1 bulan

- h. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- i. Mikosis endemic yang menyebar
- j. Kandidiasis esophagus, trakea, bronki
- k. Mikobakteriosis atipik
- l. Septicemia salmonella non-tifoid
- m. Tuberculosis ekstraparu
- n. Limfoma
- o. Sarcoma Kaposi
- p. Ensefalopati HIV

Skala fungsional 4: >50% dalam 1 bulan terakhir terbaring.

## **2.9 Pengobatan HIV**

Tujuan utama terapi antiretroviral adalah untuk mengurangi morbiditas dan kematian, meningkatkan kualitas hidup, memulihkan dan menjaga fungsi kekebalan tubuh, dan mencegah penularan lebih lanjut melalui penekanan maksimum replikasi HIV (Tingkat RNA HIV yang tidak terdeteksi). Penggunaan terapi antiretroviral kombinasi yang manjur untuk menekan replikasi HIV di bawah tingkat deteksi tes RNA HIV plasma sensitif membatasi potensi untuk pemilihan varian HIV yang resistan terhadap ARV, faktor utama yang membatasi kemampuan obat antiretroviral untuk menghambat replikasi virus dan menunda pengembangan penyakit. Cara paling efektif untuk mencapai penekanan replikasi HIV yang tahan lama adalah inisiasi simultan kombinasi obat anti-HIV yang efektif pasien belum pernah dirawat sebelumnya dan yang tidak resistan terhadap silang agen antiretroviral dengan mana pasien telah dirawat sebelumnya. Masing-masing obat antiretroviral yang digunakan dalam rejimen terapi kombinasi harus selalu digunakan sesuai dengan jadwal dan dosis optimal (T.Dipiro 2011).

Pengobatan direkomendasikan untuk semua orang yang terinfeksi HIV dengan limfosit CD4 hitung di bawah 500 sel / mm<sup>3</sup> (500 × 10<sup>6</sup>/ L). Banyak dokter juga lebih suka memulai terapi pada pasien tanpa gejala dengan jumlah CD4 di atas 500 (500 × 10<sup>6</sup>/ L). Indikasi lain untuk terapi pada jumlah CD4 apa pun termasuk kehamilan, riwayat

penyakit terdefinisi AIDS, nefropati terkait HIV, atau virus HIV / hepatitis B koinfeksi (T.Dipiro 2011).

## **2.10 Obat Antiretroviral**

Menghambat replikasi virus dengan kombinasi terapi antiretroviral yang ampuh menjadi strategi yang paling berhasil secara klinis dalam pengobatan infeksi HIV. Sana telah empat kelompok obat utama yang digunakan: inhibitor entry, reverse transcriptase inhibitor, Inhibitor transkriptase balik terdiri dari dua jenis: yang merupakan turunan dari nukleosida dan nukleotida (NRTI) yang berbasis purin dan pirimidin dan yang tidak berbasis nukleosida atau nukleotida (NNRTI). Rekomendasi saat ini untuk pengobatan awal advokasi infeksi HIV minimum tiga agen antiretroviral aktif: tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine baik dengan ritonavir yang disempurnakan (darunavir or atazanavir), efavirenz NNRTI, atau InSTI, raltegravir. Beberapa rejimen alternatif juga aman dan efektif, tetapi memiliki satu atau dua kelemahan dibandingkan dengan rejimen yang disukai seperti kekurangan tindak lanjut jangka panjang, tanggapan virologi yang lebih lemah dengan viral load yang tinggi, tolerabilitas yang lebih rendah, atau risiko toksisitas jangka panjang yang lebih besar seperti kehilangan lemak subkutan. Interaksi obat yang bermakna dapat terjadi dengan obat-obat antiretroviral. Informasi terbaru tentang interaksi obat dari obat antiretroviral harus dikonsultasikan (T.Dipiro 2011).

### **2.10.1 Golongan obat antiretroviral**

#### **A. Inhibitor Reverse Transcriptase Nucleosida Dan Nucleotida**

NRTI bekerja dengan menghambat secara kompetitif reverse transcriptase HIV-1; terserapnya obat ke dalam rantai DNA virus yang sedang terbentuk menyebabkan penghentian rantai premature karena inhibisi pengikatan dengan nukleotida baru. Masing-masing obat memerlukan pengaktifan intrasitoplasma melalui fosforilasi oleh enzim –enzim sel menjadi bentuk trifosfat (Katzung 2013)

NRTI dapat menyebabkan toksisitas mitokondria karena inhibisi gama DNA polymerase mitokondria. Meskipun jarang, namun dapat terjadi asidosis laktat disertai steatosis hati, yang dapat mematikan. Terapi NRTI seyogyanya dibekukan jika terjadi peningkatan cepat kadar aminotransferase, hepatomegaly progresif, atau asidosis metabolic yang tidak diketahui penyebabnya. Analog timidin zidovudine dan stavudin lebih sering menyebabkan dyslipidemia dan resistensi insulin. Beberapa bukti menyarankan adanya peningkatan risiko infark miokardium pada pasien yang mendapat abakavir atau didanosin (Katzung 2013).

a. Zidovudine

Efek samping tersering zidovudine adalah mielosupresi, menyebabkan anemia makrositik (1-4%) atau neutropenia (2-8%). Intoleransi pencernaan, nyeri kepala, insomnia dapat terjadi, tetapi cenderung mereda selama pengobatan (Katzung 2013).

b. Lamivudin

Efek samping yang dapat terjadi adalah nyeri kepala, pusing berputar, insomnia, rasa lelah, mulut kering, dan perut terasa tidak enak. Ketersediaan hayati lamivudine meningkat jika diberikan bersama dengan trimetoprim-sulfametoksazol. Kombinasi lamivudine dan zalsitabin sebaiknya dihindari. Keamanan jangka pendek lamivudine telah dibuktikan pada ibu dan bayi (Katzung 2013).

c. Abacavir

Efek samping potensial lain adalah ruam, demam, mual, muntah, diare, nyeri kepala, dispneu, rasa lelah, dan pankreatitis (jarang). Abacavir sebaiknya diberikan secara hati-hati pada pasien yang sudah memiliki factor risiko jantung karena kemungkinan peningkatan risiko penyulit miokardium. Karena abacavir dapat menurunkan kadar metadon, pasien yang sedang mendapat kedua obat ini secara bersamaan, perlu dipantau untuk tanda-tanda putus obat/opioid dan mungkin memerlukan peningkatan dosis metadon (Katzung 2013).

d. Tenofovir

Tenofovir sering diberikan bersama dengan emtricitabin, dan tersedia preparat kombinasi dosis tetap sekali sehari, baik tersendiri maupun bersama dengan efavirenz. Suatu studi terkontrol placebo baru-baru ini mendapatkan bahwa pemakaian emtricitabin dan tenofovir efektif sebagai profilaksis prapajanan, mengurangi akuisisi HIV pada pria yang berhubungan seks dengan pria. Keluhan pencernaan (mual, diare, muntah, flatus) adalah efek samping tersering, tetapi jarang mengharuskan penghentian obat. Pemakaian bersama dengan atazanavir atau lopinavir/ritonavir dapat meningkatkan kadar serum tenofovir (Katzung 2013).

e. Emtricitabine

Kombinasi emtricitabine dengan lamivudine tidak dianjurkan. Efek samping yang paling sering diamati pada pasien yang mendapat emtricitabin adalah nyeri kepala, diare, mual, dan ruam. Selain itu, hiperpigmentasi telapak atau kaki mungkin dijumpai sekitar (30%). Sampai saat ini belum pernah dilaporkan adanya interaksi antar obat (Katzung 2013).

f. Didanosin

Kadar didanosin dalam serum meningkat jika obat ini diberikan bersama tenofovir atau gansiklovir, dan menurun oleh atazanavir, delavirdin, ritonavir, tipranavir, dan metadon (Katzung 2013).

g. Stavudin

Toksisitas utama adalah neuropati sensorik perifer yang bergantung pada dosis. Efek potensial lainnya adalah pankreatitis, arthralgia, dan peningkatan kadar aminotransferase serum. Selain itu, karena diberikan bersama stavudin dan didanosin dapat meningkatkan insidens asidosis laktat dan pankreatiktis, pemakaian bersamaan kedua obat ini sebaiknya dihindari. Kombinasi ini dilaporkan berkaitan dengan beberapa kematian pada wanita hamil yang terinfeksi HIV. Karena zidovudine juga dapat mengurangi fosforilasi stavudin maka kedua obat ini sebaiknya tidak diberikan bersama-sama (Katzung 2013).

h. Zalsitabin

Kadar plasma berkurang sebesar 25-39% jika obat diberikan bersama dengan makanan atau antacid. AUC zalsitabin meningkat jika diberikan bersama probenesid atau simetidin, dan ketersediaan hayati berkurang jika diberikan bersama dengan antacid atau metoklopramid. Lamivudine menghambat fosforilasi zalsitabin in vitro, dan berpotensi mengganggu efikasi obat ini (Katzung 2013).

## **B. Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors**

NNRTI mengikat langsung reverse transcriptase HIV-1. Sehingga menyebabkan inhibisi alosterik aktivitas DNA Polimerase dependen-RNA dan -DNA. Tempat pengikatan NNRTI dekat, namun berbeda dengan tempat pengikatan NRTI. NNRTI tidak bersaing dengan nukleosida trisofat dan tidak memerlukan fosforilasi untuk menjadi aktif. Dianjurkan pemeriksaan genotype basal sebelum terapi NNRTI dimulai karena angka resistensi primer berkisar dari 2-8%. Obat-obat NNRTI cenderung menyebabkan intoleransi pencernaan dengan derajat bervariasi dan ruam kulit, dengan yang terakhir kadang bersifat serius (contoh: Sindrom Steven Johnson) (Katzung 2013).

a. Nevirapine

Terapi nevirapin sebaiknya dihentikan pada pasien dengan ruam berat dan juga mengalami gejala konstitusional; karena ruam mungkin menyertai hepatoksisitas, uji fungsi hati perlu dilakukan. Toksisitas hati simptomatik dapat terjadi pada hamper 4% pasien dan lebih sering pada mereka yang nilai sel CD4 praterapinya lebih tinggi (yi. 250 sel/mm<sup>3</sup>) (Katzung 2013).

Nevirapin dapat menurunkan kadar amprenavir, indinavir, lopinavir, sakuinavir, efavirenz, dan metadon. Obat rifampin dan rifambutin dapat menurunkan kadar nevirapin sedangkan flukonazol, ketokonazol dan klaritromisin dapat meningkatkan kadar nevirapin (Katzung 2013).

b. Efavirenz

Karena toksisitas dapat meningkat akibat meningkatnya ketersediaan hayati setelah makan makanan berlemak, efavirenz perlu diminum saat perut kosong. Efek samping utama adalah pada susunan saraf pusat. Pusing berputar, mengantuk, insomnia, mimpi buruk, dan nyeri kepala cenderung berkurang jika obat dilanjutkan; pemberian obat sebelum tidur malam juga dapat membantu. Gejala kejiwaan seperti depresi, mania, dan psikosis pernah dijumpai dan perlu pemberhentian obat. Efavirenz perlu dihindari pada wanita hamil, terutama pada trimester pertama. Efavirenz dapat menurunkan kadar metadon, pasien yang mendapat kedua obat ini secara bersamaan perlu dipantau untuk tanda-tanda lucut opioid dan mungkin memerlukan peningkatan dosis metadon (Katzung 2013).

c. Delavirdin

Efek samping yang biasa terjadi adalah ruam kulit, biasanya muncul 1-3 minggu pertama terapi dan tidak menghindari pemberian kembali. Namun, ruam parah seperti eritema multiforme dan sindrom Stevens Johnson pernah dilaporkan, meskipun jarang. Efek samping lain adalah nyeri kepala, rasa lelah, mual, diare, dan meningkatkannya kadar aminotransferase serum (Katzung 2013).

Delavirdin tidak dianjurkan untuk ibu hamil karena terbukti bersifat teratogenic bagi tikus. Pemakaian bersama delavirdin dan fosamprenavir dan rifabutin tidak dianjurkan karena berkurangnya kadar delavirdin. Obat lain yang mungkin mengubah kadar delavirdin adalah didanosin, lopinavir, nelfinavir dan ritonavir. Pemberian bersama delavirdin dan indinavir atau sakuinavir memperlama waktu paruh eliminasi inhibitor protease sehingga dapat diberikan dua kali sehari bukan tiga kali (Katzung 2013).

d. Etravirin

Etravirin efektif terhadap galur-galur HIV yang telah resisten terhadap NNRTI generasi pertama. Efek samping etravirin adalah ruam, mual, dan diare. Ruam biasanya ringan dan mereda setelah 1-2 minggu tanpa penghentian obat. Etravirin dapat menurunkan konsentrasi itraconazol dan ketokonazol, tetapi meningkatkan konsentrasi vorikonazol (Katzung 2013).

### C. Inhibitor Protease

Selama tahap-tahap akhir daur hidup HIV, produk-produk gen gag dan gag-pol ditranslasikan menjadi polyprotein, dan menjadi partikel tunas imatur. Protease HIV berperan memutuskan molekul-molekul precursor ini untuk menghasilkan protein structural akhir inti virion matang. Dengan mencegah penguraian translasional polyprotein Gag-pol, inhibitor protease mencegah pemrosesan protein-protein virus menjadi konformasi fungsional, yang menghasilkan partikel-partikel virus yang imatur dan non-infeksiosa. Tidak seperti NRTI, PI tidak memerlukan pengaktifan intrasel. Semua PI antiretrovirus dimetabolisasi secara ekstensif oleh CYP3A4 (Katzung 2013).

#### a. Atazanavir

Suatu PI azapeptida dengan pemberian sekali sehari, obat ini perlu diminum bersama makanan ringan untuk meningkatkan ketersediaaan hayatinya. Atazanavir memerlukan sutau medium asam untuk dapat diserap dan memperlihatkan kelarutan dependen-Ph; karena itu obat ini dianjurkan diminum terpisah dari penurun asam minimal selama 12 jam dan pemberian inhibitor pompa proton dikontraindikasikan (Katzung 2013).

Efek samping paling umum pada pasien adalah diare dan mual; muntah, nyeri abdomen, nyeri kepala, neuropati perifer dan ruam kulit. Sebagai inhibitor CYP3A4 dan CYP2C9, kemungkinan interaksi antar obat dengan atazanavir besar. Tenofovir dan Evafirenz sebaiknya tidak diberikan, kecuali jika ditambahkan ritonavir untuk meningkatkan kadarnya (Katzung 2013).

#### b. Darunavir

PI yang harus diberikan bersama dengan ritonavir. Obat ini semula dilisensikan untuk digunakan pada pasien yang sudah pernah diobati; karena itu pengalaman klinis pemakaiannya masih sedikit. Darunavir dapat diberikan sekali sehari pada pasien yang belum pernah diobati. Efek samping simptomatik darunavir mencakup diare, mual, nyeri kepala, dan ruam. Darunavir mengandung sebuah gugus sulfonamide dan perlu digunakan dengan hati-hati pada pasien yang alergi sulfonamide. Darunavir adalah inhibitor dan dimetabolisasi oleh system enzim CYP3A sehingga dapat berinteraksi dengan beragam obat (Katzung 2013).

#### c. Fosamprenavir

Suatu *prodrug* dari amprenavir yang cepat dihirolisis oleh enzim-enzim di epitel usus. Fosamprenavir paling banyak diberikan dengan ritonavir dosis rendah.

Fosamprenavir cepat diserap dari saluran cerna, dan dapat diminum dengan atau tanpa makanan. Efek samping paling sering adalah nyeri kepala, mual, diare, paresthesia perioral, depresi, dan ruam (Katzung 2013).

Lopinavir/ritonavir jangan diberikan bersama dengan amprenavir karena berkurangnya pajanan amprenavir dan berubahnya pajanan lopinavir. Dosis amprenavir dianjurkan ditingkatkan jika diberikan bersama dengan efavirenz (dengan atau tanpa penambahan ritonavir untuk meningkatkan kadar) (Katzung 2013).

#### d. Lopinavir

Lopinavir saat ini hanya diformulasikan dalam kombinasi dengan ritonavir. Selain meningkatkan kepatuhan pasien akibat jumlah pil yang berkurang, lopinavir/ritonavir umumnya ditoleransi dengan baik. Lopinavir perlu diminum bersama makanan untuk meningkatkan ketersediaan hayati. Kadar serum mungkin meningkat pada pasien dengan gangguan hati (Katzung 2013).

Efek samping tersering adalah diare, nyeri abdomen, mual, muntah, dan astenia. Dianjurkan peningkatan dosis lopinavir/ritonavir jika kombinasi ini diberikan bersama efavirenz atau nevirapin, yang memicu metabolisme lopinavir. Pemakaian bersama dengan fosamprenavir perlu dihindari dan dengan rifampin dikontraindikasikan karena meningkatkan risiko hepatotoksitas. Keamanan jangka pendek pada wanita hamil telah dibuktikan pada ibu dan bayinya (Katzung 2013).

#### e. Indinavir

Indinavir memerlukan lingkungan asam agar larut optimal sehingga harus dikonsumsi saat perut kosong atau dengan sedikit makanan rendah-protein rendah-lemak untuk penyerapan maksimal. Efek samping tersering adalah hyperbilirubinemia tak langsung dan nefrolitiasis karena kristalisasi obat dalam urin. Kombinasi dengan ritonavir (*boosting*) memungkinkan pemberian dua kali sehari daripada tiga kali sehari serta menghilangkan hambatan makanan yang berkaitan dengan pemakaian indinavir. Namun, terdapat kemungkinan peningkatan nefrolitiasis pada kombinasi ini dibandingkan pemberian tunggal indinavir; karena itu dianjurkan pemberian cairan dalam jumlah besar (1,5-2 L/hari) (Katzung 2013).



f. Nelfinavir

Nelfinavir memperlihatkan penyerapan yang tinggi pada keadaan kenyang (70-80%). Efek samping yang paling sering terjadi adalah diare dan flatus. Dosis nelfinavir dianjurkan ditingkatkan jika diberikan bersama dengan rifabutin (disertai penurunan dosis rifabutin), sementara pemakaian bersama dengan sakunavir menyebabkan dosis sakunavir perlu diturunkan. Pemberian bersama dengan efavirenz sebaiknya dihindari karena menyebabkan berkurangnya kadar nelfinavir. Nelfinavir memiliki profil keamanan dan farmakokinetik yang baik bagi wanita hamil dibandingkan dengan PI (inhibitor protease) lain; belum ada bukti teratogenic pada manusia (Katzung 2013).

g. Ritonavir

Ritonavir memiliki ketersediaan hayati yang tinggi (sekitar 75%) yang meningkat bersama makanan. Pemberian obat ini kepada orang dengan gangguan fungsi hati perlu dilakukan secara hati-hati. Efek samping yang dapat terjadi mencakup batuk, infeksi saluran nafas atas, hipotensi postural, nyeri otot dan sendi, nyeri abdomen, diare, dan gangguan tidur (Katzung 2013).

#### **D. Inhibitor Transfer Untai Integrase**

a. Raltegravir

Obat ini dimetabolisasi oleh glukuronidas dan tidak berinteraksi dengan system P450 sitokrom; karena itu, obat ini jarang berinteraksi dengan obat lain dibandingkan dengan obat antiretrovirus lain. Namun dalam kombinasi dengan rifampin, suatu penginduksi kuat UDP-Glukuronosil transferase 1A1 (UGT1A1) dosis raltegravir perlu ditingkatkan dari 400 mg dua kali sehari menjadi 800 mg dua kali sehari. Karena kation polivalen (magnesium, kalsium dan besi) dapat mengikat inhibitor-inhibitor integrase dan menghambat aktivitas mereka, antacid harus diberikan secara berhati-hati dan terpisah dari raltegravir. Efek samping potensial raltegravir mencakup insomnia, nyeri kepala, diare, mual, pusing bergoyang, dan rasa lelah (Katzung 2013).