

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN HAART (*High Active Antiretroviral Therapy*)
TERHADAP PERUBAHAN PROFIL LIPID PASIEN HIV**

*The Effect of Highly Antiretroviral Therapy on Lipid Profile
of HIV Patient*

VERA BAHAR

C101215210



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**PENGARUH PEMBERIAN HAART (*High Active Antiretroviral Therapy*)
TERHADAP PERUBAHAN PROFIL LIPID PASIEN HIV**

*The Effect of Highly Antiretroviral Therapy on Lipid Profile
of HIV Patient*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1(Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit dalam

Disusun dan diajukan oleh:

VERA BAHAR

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMUPENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN HAART (*High Active Antiretroviral Therapy*) TERHADAP PERUBAHAN PROFIL LIPID PASIEN HIV

*The Effect of Highly Antiretroviral Therapy on Lipid Profile
of HIV Patient*

Disusun dan diajukan oleh :

VERA BAHAR

Nomor Pokok : C101215210

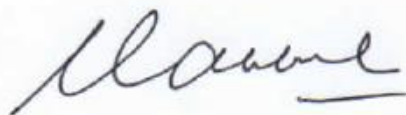
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 04 Desember 2020

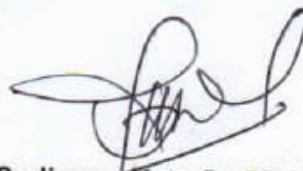
dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

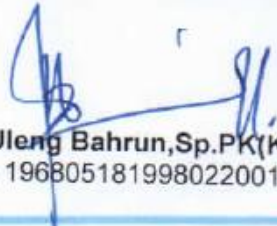


Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD
Pembimbing Utama



dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Vera Bahar

No. Stambuk : C101215210

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan inibahwa Tesis dengan judul Pengaruh Pemberian HAART (High Active Antiretroviral Therapy) Terhadap Perubahan Profil Lipid Pasien HIV adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan,

 Vera

Vera Bahar

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof, DR. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. Budu, Ph,D, Sp.M(K), M.MED.ED**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrn, SpPK(K), PhD** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH**, dan **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** Ketua dan mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **DR. Dr. A. Muh Luthfi Parewangi, Sp.PD-KGEH** selaku pembimbing akademik senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

8. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD dan Dr. Sudirman Katu, SpPD-KPTI** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
10. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP dan DR. Dr. Faridin HP SpPD-KR**, selaku sekretaris dan mantan. Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, DR. Dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD, DR. Dr. Risna Halim, SpPD-KPTI, dan DR. Dr. Arifin Seweng, MPH.**

13. **Dr. Eliana Muis, SpPD-KP**, sebagai mentor saya atas kesediaannya membimbing saya selama menempuh pendidikan di departemen Ilmu penyakit Dalam FK UH
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islarn Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RS Kondosapata Mamasa, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumahsakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan Januari 2016 **Dr. Rini Marissangan, Dr. Junaidi, Dr. Trina, Dr. Nurmila, Dr. Kartika Handayani, Dr. Asyura, Dr. Andi, Dr. Ivan, Dr. Uca, Dr. Resy** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS
17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini,saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **orangtua saya Baharuddin Latief, dan Nurfaidah Moo, saudari saya Meiskha Bahar, Suami saya Awan Gunawan, Mertua saya Moh.Rochman dan St.Maimunah** kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat

menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Desember 2020

Vera Bahar

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
ABSTRAK	xx
ABSTRACT	xxi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3

1.4. Manfaat Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. <i>Higly Active Antiretroviral Combination Therapy</i> (HAART)	5
2.1.1. <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NRTI).....	6
2.1.2. <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NNRTI).....	7
2.1.3. <i>Protease inhibitor</i> (PI)	8
2.1.4. <i>Integrase inhibitors</i> (INSTI)	10
2.1.5. Antagonis CCR5	10
2.2. Dislipidemia	12
2.3. Gangguan Lipid akibat Infeksi HIV	14
2.4. Dislipidemia terkait Penggunaan HAART	14
2.4.1. Patogenesis dislipidemia terkait HAART	15
2.5. Pendekatan Klinis Dislipidemia terkait HAART	22
 BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL	
PENELITIAN, HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Teori	24
3.2. Kerangka Konsep	25

3.3. Hipotesis Penelitian	26
 BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1. Metode Penelitian	27
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	27
4.2.1. Tempat penelitian	27
4.2.2. Waktu penelitian	27
4.3. Populasi dan Subjek Penelitian	27
4.4. Perkiraan Besar Sampel	28
4.5. Metode Pengumpulan Sampel	29
4.6. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	29
4.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	29
4.8. Teknik Pengumpulan Data	31
4.9. Analisa Data	31
4.10. Alur Penelitian	31
 BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1. Karakteristik Dasar Penelitian	33

5.2. Analisis Subjek dengan Abnormalitas Profil Lipid Sebelum dan Setelah HAART	35
5.3. Analisis Faktor-faktor yang Berpengaruh Terhadap Profil Lipid pada Pasien HIV yang mendapat HAART (Usia, Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh	36
5.4. Analisis Perubahan Kadar Profil Lipid menurut Pemberian Kelompok Regimen HAART	37
 BA B VI. PEMBAHASAN	
6.1. Karakteristik Dasar Penelitian	38
6.1.1. Jenis Kelamin	38
6.1.2. Usia	38
6.1.3. Indeks Massa Tubuh (IMT)	39
6.1.4. Kelompok HAART	39
6.1.5. Profil Lipid	40
6.2. Analisis Subjek dengan Abnormalitas Profil Lipid Sebelum dan Setelah HAART	41

6.3. Analisis Faktor-faktor yang Berpengaruh Terhadap Profil Lipid pada Pasien HIV yang mendapat HAART (Usia, Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh)	42
6.4. Analisis Perubahan Kadar Profil Lipid menurut Pemberian Kelompok Regimen HAART	42
6.5. Keterbatasan Penelitian	43
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Ringkasan	44
7.2. Kesimpulan	44
7.3. Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Nucleos(t)ise reverse transcriptase inhibitors</i> dan struktur kristal <i>reverse transcriptase HIV-1</i>	7
Gambar 2. <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> dan struktur kristal <i>reverse transcriptase HIV-1</i>	8
Gambar 3. <i>Protease inhibitors</i> dan struktur kristal HIV-1	9
Gambar 4A. Struktur kimia mararovic	11
Gambar 4B. Ikatan antagonis CCR5 dengan domain transmembran dianggap dapat mengubah konformasi CCR5 sehingga gp120 HIV tidak lagi dapat berikatan.....	11
Gambar 5. Dislipidemia terkait <i>highly antiretroviral therapy</i> terutama yang sangat dominan pada penggunaan penghambat protease	20
Gambar 6. Pendekatan umum terhadap gangguan lipid dan risiko kardiovaskular pada pasien dengan infeksi HIV yang mendapatkan HAART	23
Gambar 7. Kerangka Teori	24
Gambar 8. Kerangka Konsep	25

Gambar 9. Alur Penelitian	32
Gambar 10. Perubahan profil lipid sebelum dan setelah 3 bulan HAART	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi nilai kolesterol dan trigliserida	13
Tabel 2. Mekanisme yang terlibat dalam dislipidemia terkait HAART	15
Tabel 3. Efek HAART terhadap profil lipid.....	16
Tabel 4. Perubahan kadar profil lipid sebelum dan setelah HAART	34
Tabel 5. Subjek dengan abnormalitas profil lipid sebelum dan setelah HAART	35
Tabel 6. Perubahan profil lipid terhadap usia, jenis kelamin dan IMT.....	36
Tabel 7. Perubahan kadar profil lipid menurut pemberian kelompok regimen HAART	37

DAFTAR SINGKATAN

ABC : abacavir

AIDS : *acquired immunodeficiency syndrome*

APV : amprenavir

ATZ : atazanavir

AZT : zidovudin

CRABP-1 : *cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1*

CYP : sitokrom

d4T : stavudin

ddC : zalcitabine

ddI : didanosin

FTC : emtricitabin

FXR : *farnesoid X receotor*

GPCR : *G-protein-coupled receptor*

HAART : *highly active retrociral therapy*

HDL : *high density lipoprotein*

HIV : *human immunodeficiency virus*

IDV : indinavir

IDL : *intermediate density lipoprotein*

INSTI : *integrase inhibitor*

LDL : *low density lipoprotein*

LRP1 : *low-density lipoprotein-receptor-related protein type 1*

NFV : nelfinavir

NNRTI : *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*

NRTI : *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*

PI : *protease inhibitor*

RTV : ritonavir

RCR-PPAR γ : *retinoid C receptor-peroxisome proliferator-activated receptor*

γ

SQV : saquinavir

TDF : tenofovir disoprovil fumarat

TG : trigliserida

TK : total kolesterol

TPV : tipranavir

TMC11 : darunavir

VLDL : *very low density lipoprotein*

WHO : *World Health Organization*

ZDF : zidofudin

ABSTRAK

Vera Bahar : Pengaruh Pemberian HAART Terhadap Perubahan Profil Lipid Pasien HIV (dibimbing oleh Andi Makbul Aman dan Sudirman Katu)

Latar Belakang: . Penggunaan secara luas *highly active retroviral therapy* (HAART) memperlihatkan penurunan secara dramatik gangguan akibat imunodefisiensi. Beberapa studi memperlihatkan efek samping dari HAART seperti dislipidemia dan resistensi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk menilai perubahan profil lipid setelah pemberian HAART.

Metode: Studi kohort prospektif dengan metode consecutive sampling yang terdiri dari 59 pasien HIV yang menerima HAART di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia, mulai Maret-September 2020. Profil lipid diukur saat awal dan setelah 3 bulan HAART. Regimen obat dibagi menjadi 2 kelompok: Kelompok regimen 1 (tenofovir, lamivudine, efavirenz), regimen lain (terdiri atas 4 kelompok regimen : zidovudin, lamivudin, efavirenz; tenofovir, emtricitabine, lopinavir/ritonavir; tenofovir, lamivudin, nevirapin dan tenofovir, lamivudine, rilpivirine). ANOVA, uji-t berpasangan, dan uji chi-square digunakan untuk analisa statistik (signifikansi jika $p < 0,05$).

Hasil: Usia rata-rata subjek adalah $32,1 \pm 6,6$ tahun, 76,3% berjenis kelamin laki-laki. Regimen 1 digunakan oleh 88,1% dan rejimen lain hanya 11,9%. Sebanyak 27 subjek (45,8%) dengan berat badan kurang. Proporsi subjek dengan abnormalitas lipid setelah 3 bulan HAART ditemukan signifikan meningkat pada kadar low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) dan trigliserida (TG) ($P = 0,002$ dan $0,021$). Kelompok regimen 1 menunjukkan peningkatan kadar kolesterol total (TC), LDL-c, dan TG ($P = 0,037$; $0,041$ dan $0,001$) setelah HAART.

Kesimpulan: Terdapat hubungan pemberian HAART dengan perubahan profil lipid pada pasien HIV setelah 3 bulan terapi.

Kata kunci: Human Immunodeficiency Virus, Profil Lipid, *Highly active retroviral therapy*, Dislipidemia

ABSTRACT

Vera Bahar : The effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Lipid Profile of HIV Patient (Supervised by Andi Makbul Aman and Sudirman Katu)

Background: The widespread use of highly active retroviral therapy (HAART) has indicated a dramatic reduction in impairment due to immunodeficiency. Several studies have shown that an adverse event of HAART on dyslipidemia and insulin resistance. This study aimed to assess changes in lipid profiles after HAART.

Method: A prospective cohort study with a consecutive sampling method consists of 59 HIV-infected patients receiving HAART at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia, from March-September 2020. Lipid profiles were measured at the initial time and after three months of HAART. The drug regimen was divided into two groups: Regimen group 1 (tenofovir, lamivudine, efavirenz), and another regimen group (consist of 4 regimen group combination: zidovudine, lamivudine, efavirenz; tenofovir, emtricitabine, lopinavir/ritonavir; tenofovir, lamivudine, nevirapine, and tenofovir, lamivudine, rilpivirine). ANOVA paired t-test and chi-square test were used for statistical analysis(it is significant if $p < 0.05$).

Results: The mean age of the subjects was 32.1 ± 6.6 years old. About 76.3% of subjects were male. Regimen 1 was used by 88.1% of the subjects and another regimen only 11.9% of the subjects. There were 27 subjects (45.8%) were underweight. The proportion of subjects with lipid abnormalities after 3 months of HAART significantly higher in LDL-c and TG level ($P = 0.002$ and 0.021). Regimen group1 showed increased levels of total cholesterol (TC), LDL-c, and TG ($P = 0.037$, 0.041 , and 0.001) after HAART.

Conclusion: Highly active retroviral therapy is associated with lipid profile changes in HIV patients after 3 months of therapy.

Keywords: *Human Immunodeficiency Virus, Lipid Profile, highly active antiretroviral therapy, Dyslipidemia*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) telah menjadi masalah darurat global. Diseluruh dunia, 35 juta orang hidup dengan HIV dan 19 juta yang tidak mengetahui status HIV positif mereka. Epidemii HIV/AIDS menjadi masalah di Indonesia yang merupakan negara urutan ke-5 paling beresiko HIV/AIDS di Asia.¹

Berdasarkan data dari Direktorat Jenderal Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit (Ditjen P2P), data laporan tahun 2017 yang bersumber dari Sistem Informasi HIV-AIDS dan IMS (Infeksi Menular Seksual) (SIHA), persentase HIV yang dilaporkan bulan Oktober-Desember 2017, sebanyak 62% kasus HIV yang dilaporkan adalah laki-laki, dan 38% perempuan. Berdasarkan data SIHA, jumlah infeksi HIV tahun 2010-2017 menurut kelompok umur, usia 25-49 tahun merupakan usia dengan jumlah infeksi HIV paling banyak setiap tahunnya dibandingkan dengan kelompok umur lainnya.¹

Penggunaan secara luas *highly active retroviral therapy* (HAART), yang dikenal juga *triple drug therapy*, pada pertengahan tahun 1990-an, memberikan gambaran berupa penurunan secara dramatik gangguan akibat imunodefisiensi

bagi individu dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), termasuk kematian, sehingga tingkat harapan hidup meningkat.²

Dislipidemia merupakan kejadian yang seringkali ditemukan pada pasien yang menggunakan HAART. Ceccato MGB *et al*, melakukan penelitian mengenai dampak HAART terhadap profil lipid pasien dengan infeksi HIV sebelum dan setelah inisiasi HAART. Hasilnya, kejadian dislipidemia meningkat hingga tiga kali lipat pada pasien yang telah menggunakan HAART dibandingkan pasien yang belum menggunakan HAART.³ Pada penelitian yang lain, Nery MW *et al* juga menemukan hasil yang sama, yakni dislipidemia secara signifikan lebih banyak terjadi paska penggunaan HAART.⁴ Yang menarik, rejimen yang tergolong penghambat protease (*protease inhibitors/PI*) seringkali ditemukan lebih cenderung mengalami dislipidemia dibandingkan rejimen non-PI.^{3,4} Yang terbaru, Ji S *et al* melakukan suatu penelitian longitudinal retrospektif terhadap 63 pasien dengan infeksi HIV yang menggunakan HAART. Seluruh pasien tersebut ditemukan mengalami peningkatan kolesterol total dan trigliserida. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa beberapa pasien dengan kadar kolesterol total dan trigliserida yang normal akan menderita hiperkolesterolemia atau hipertrigliseridemia dalam 6 tahun penggunaan HAART.⁵

Meskipun demikian, sangat sedikit penelitian yang mengevaluasi kejadian abnormalitas ini di Indonesia. Judul yang diajukan ini bertujuan untuk

melakukan evaluasi dislipidemia pada pasien dengan infeksi HIV yang sementara mendapatkan HAART. Data ini diharapkan mampu membantu memprediksi dampak HAART jangka panjang terhadap dislipidemia dan gangguan lain yang terkait.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : bagaimana pengaruh HAART terhadap profil lipid pasien dengan infeksi HIV ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian HAART terhadap profil lipid pasien HIV

1.3.2. Tujuan khusus

- Mengetahui karakteristik dasar pasien HIV yang mendapat HAART
- Mengetahui perubahan kadar profil lipid sebelum dan setelah 3 bulan pada pasien HIV yang mendapat HAART
- Mengetahui abnormalitas profil lipid pada pasien HIV yang mendapat HAART
- Menilai faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan profil lipid pada pasien HIV yang mendapat HAART (usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh)

1.4. Manfaat Penelitian

Jika efek HAART terhadap profil lipid pasien dengan infeksi HIV telah diketahui, maka hal ini akan :

- Dapat digunakan sebagai dasar untuk melaksanakan skrining profil lipid pada pasien HIV yang mendapat HAART
- Dapat digunakan sebagai data prevalensi *adverse event* pada penggunaan HAART
- Dapat menjadi sumber data untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaan HAART pada pasien dengan infeksi HIV.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Highly Active Antiretroviral Combination Therapy (HAART)*

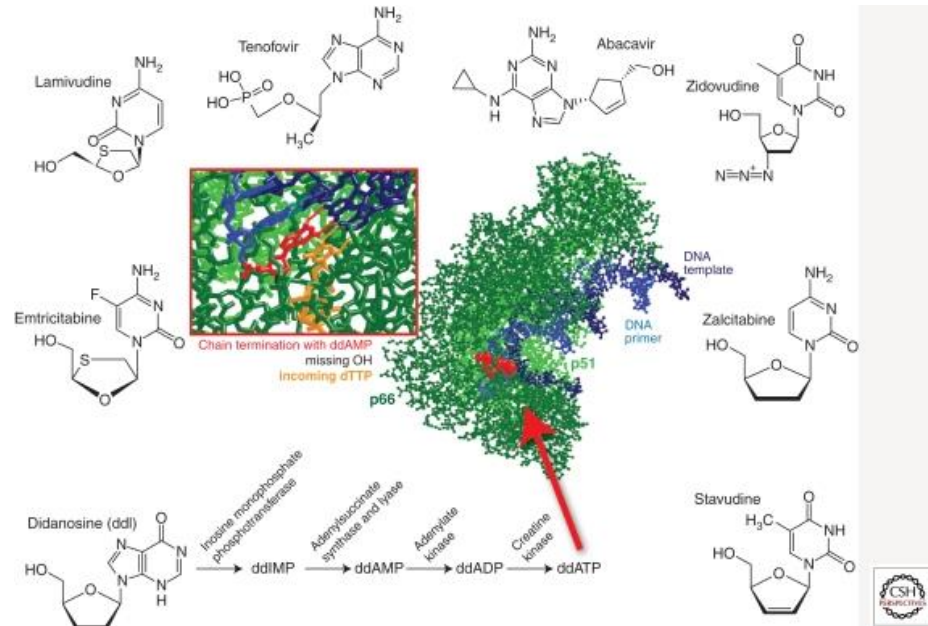
Identifikasi HIV sebagai patogen kausatif penyakit-penyakit mematikan *acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)* pada pertengahan tahun 1980-an merupakan ujung tombak pengendalian penyakit ini. Penemuan multi-tahap siklus hidup replikatif HIV di dalam sel-sel CD4⁺ membawa kepada identifikasi target-target potensial obat untuk menghentikan atau menghambat proses replikatif tersebut.⁶

Sejak ketersediaan HAART pada tahun 1996, tingkat mortalitas pasien dengan infeksi HIV berkurang secara dramatis. HAART dapat mengubah profil klinis infeksi HIV dari suatu penyakit letal subakut menjadi penyakit kronik ambulatoris. Karena terapi saat ini tidak dapat mengeradikasi infeksi HIV, visi HAART adalah untuk mencapai dan mempertahankan jumlah RNA HIV di dalam plasma (*viral load*) hingga ke kadar '*undetectable*' atau tidak terdeteksi, yang menggunakan pemeriksaan rutin yang paling sensitif (< 50 kopi/mL). Viral load yang tidak terdeteksi telah berulang kali terbukti berhubungan dengan peningkatan hitung sel darah CD4⁺ ke kadar normal dengan sangat cepat, pengendalian terhadap replikasi virus yang lebih lama, dan kadar evolusi virus yang paling rendah (khususnya pada resistensi obat-obatan antivirus). Ketika suatu terapi yang efektif dihentikan, akan ditemukan peningkatan yang

cepat pada kadar RNA HIV plasma dan penurunan hitung sel CD4+. Oleh karena itu, durasi HAART adalah seumur hidup.⁷

2.1.1. *Nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI)

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) merupakan golongan obat yang paling pertama disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat. NRTI diberikan sebagai *prodrug*, yang memerlukan tahapan *cell entry* dan fosforilasi oleh kinase seluler sebelum menghasilkan efek antiviral (**Gambar 1**). Ketiadaan golongan 3-hidroksil pada gugusan gula (2-deoksiribosil) NRTI akan mencegah pembentukan 3'-5'-fosfodiester ikatan antara NRTI dan 5'-nukleosida trifosfat, menghasilkan terminasi perkembangan rantai DNA virus. Saat ini, terdapat delapan NRTI yang disetujui oleh FDA : abacavir (ABC, Ziagen), didanosin (ddI, Videx), emtricitabine (FTC, Emtriva), lamivudine (3TC, Epivir), stavudin (d4T, Zerit), zalcitabine (ddC, Hivid), zidovudin (AZT, Retrovir), dan tenofovir disoprovil fumarat (TDF, Viread). Obat-obatan ini awalnya diberikan sebagai monoterapi, kemudian digunakan dalam bentuk kombinasi 2-NRTI (seperti zidovudin + didanosin, zidovudin + zalcitabin, [zidovudin atau stavudin] + lamivudin). Rejimen kombinasi HAART saat ini tersusun dari 2-NRTI sebagai 'ujung tombak' yang digunakan dalam bentuk kombinasi dengan tiga atau empat obat, biasanya NNRTI, PI *booster*, atau antagonis CCR5.^{6,8}

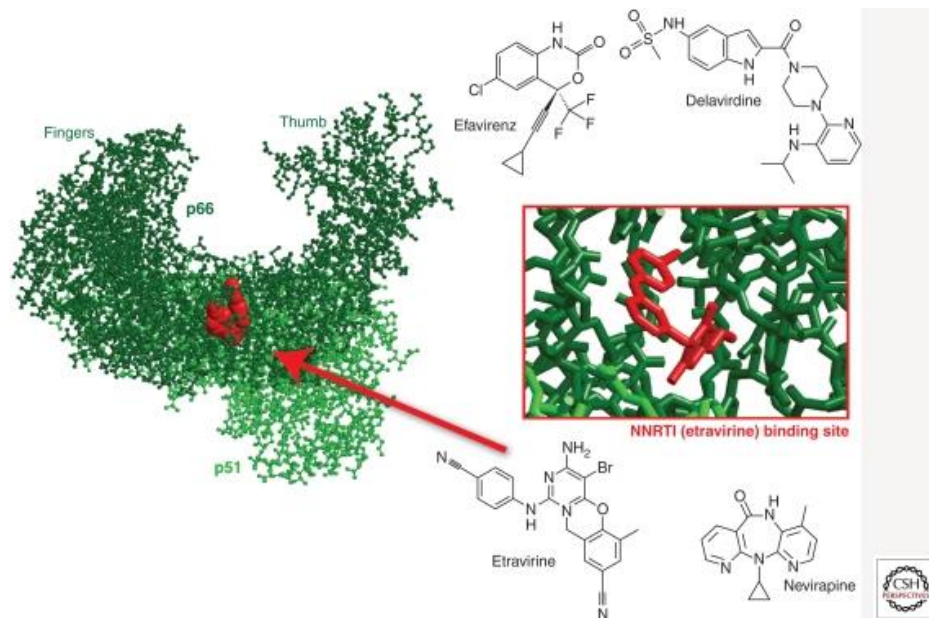


Gambar 1. Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors dan struktur kristal reverse transcriptase HIV-1 (Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012)

2.1.2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) menghambat *reverse transcriptase* HIV-1 dengan cara mengikat dan membentuk kantong hidrofobik pada sisi aktif (**Gambar 2**). Ikatan NNRTI tersebut akan menyebabkan perubahan pada lokasi terikatnya substrat dan menurunkan aktivitas polimerase. Tidak seperti NRTI, penghambat non-kompetitif ini tidak menghambat *reverse transcriptase* dari lentivirus lain seperti HIV-2 dan *simian immunodeficiency virus* (SIV). Saat ini, terdapat empat NNRTI yang disetujui, etravirine,

delavirdin, efavirenz, dan nevirapin, dan beberapa masih dalam masa penelitian, termasuk rilpivirin.^{6,8}



Gambar 2. *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* dan struktur kristal *transcriptase HIV*

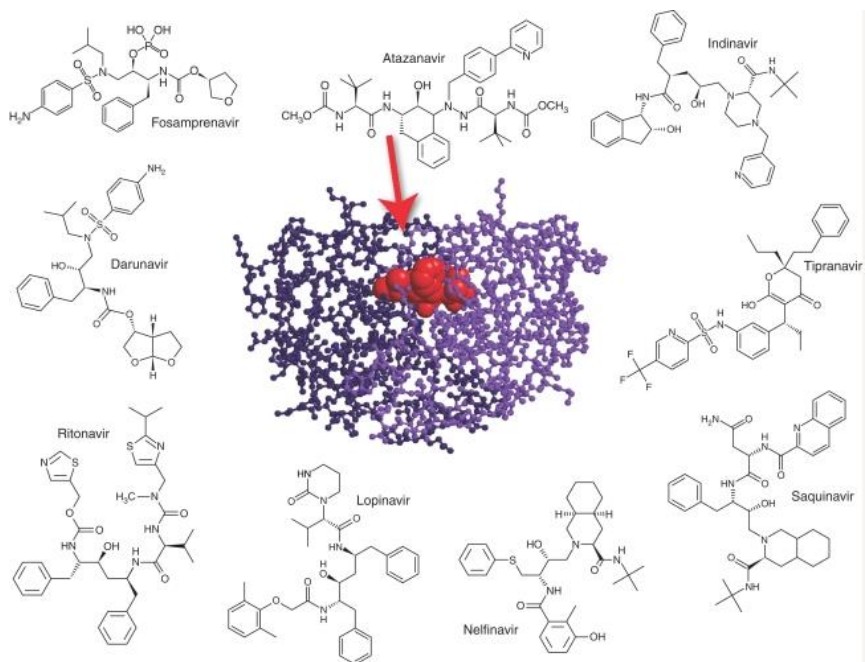
(Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012)

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) merupakan agen yang potensial untuk supresi virologis tetapi memiliki keterbatasan akibat interaksi obat dan efek samping tertentu, sehingga menyebabkan timbulnya mutan yang resisten.^{6,8}

2.1.3. *Protease inhibitor* (PI)

Protease inhibitor (PI) menunjukkan kerja farmakologis terhadap siklus replikasi HIV dengan melakukan ikatan terhadap protease HIV, menyebabkan penghambatan pada aktivitas proteolitik enzim,

menyebabkan ketidakmampuan untuk membentuk virus yang matur. Sepuluh obat golongan PI telah disetujui: amprenavir (APV, Agenerase), atazanavir (ATZ, Reyataz), darunavir (TMC114, Prezista), fosamprenavir (Lexiva), indinavir, (IDV, Crixivan), lopinavir (LPV), nelfinavir (NFV, Viracept), ritonavir (RTV, Norvir), saquinavir (SQV, Fortovase/Invirase), dan tipranavir (TPV, Aptivus) (**Gambar 3**).^{6,8}



Gambar 3. *Protease inhibitors* dan struktur kristal HIV-1

(Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012)

Dalam bentuk kombinasi dengan 2-NRTI, rejimen yang mengandung *booste PI* ritonavir lebih dianggap sebagai terapi utama pada pasien yang baru akan mendapatkan terapi (*naive patient*). Tidak hanya kombinasi PI + NRTI yang hanya pada *naive patient*, tetapi juga

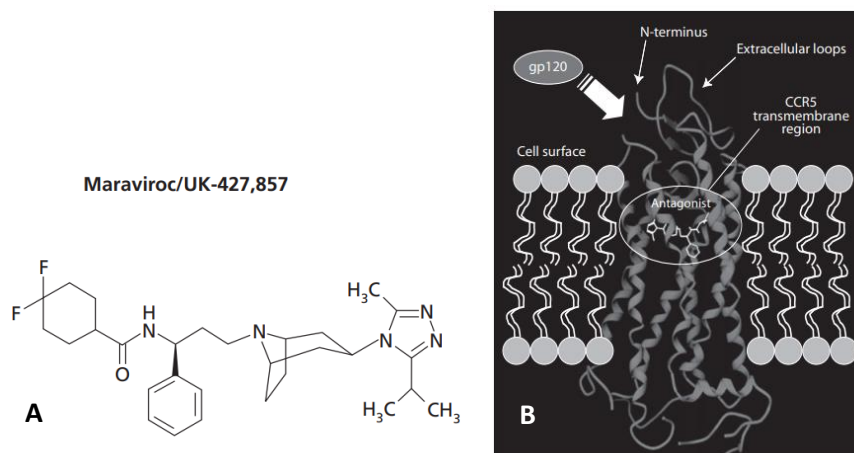
bersama dengan golongan HAART lainnya pada pasien yang telah mengalami kegagalan terapi. Golongan ini memiliki efek samping diantaranya abnormalitas metabolik diantaranya dislipidemia (terutama trigliserida), resistensi insulin, hiperglikemia, dan lipodistrofi. PI saat ini masih menjadi golongan dari HAART yang utama karena tingginya *barrier* resistensi.^{5,6} Meskipun demikian, PI secara umum dianggap memiliki bioavailabilitas oral yang kurang baik atau bervariasi (yakni, kurang dari 68%).⁹

2.1.4. *Integrase inhibitors* (INSTI)

Integrase merupakan enzim HIV-1 terbaru yang berhasil menjadi target terapi pada obat yang diteliti. Penghambat integrase menghambat enzim integrase dari proses katalisasi pembentukan ikatan kovalen antara DNA pejamu dan virus, sehingga akan mencegah penyatuan DNA virus ke dalam kromosom pejamu. Saat ini terdapat tiga INSTI yang terlisensi (raltegravir, elvitegravir, dolutegravir). INSTI sangatlah potensial dan secara cepat menurunkan RNA HIV. INSTI dapat memiliki tingkat toleransi yang baik. Rejimen HAART yang terdiri dari INSTI + 2NRTI juga turut dianjurkan sebagai terapi untuk *naive patient*.⁶

2.1.5. Antagonis CCR5

Maraviroc merupakan satu-satunya antagonis CCR5 yang disetujui untuk digunakan sebagai terapi pasien HIV (**Gambar 4A**). CCR5 merupakan protein yang terdiri dari 352 asam amino dengan struktur dasar yang sesuai dengan jenis *G protein-coupled receptor* (GPCR).⁹Antagonis CCR5 secara selektif mengikat reseptor CCR5 pada membran sel, sehingga akan menghambat interaksi gp120 HIV dan reseptor CCR5 HIV (**Gambar 4B**). Namun, mekanisme tersebut tidak akan menghambat jalur masuk ke sel melalui CXRR4 atau HIV yang menggunakan CCR5 dan CXCR4 untuk masuk ke dalam sel. Sebelum memberikan maraviroc, pemeriksaan tropisme virus harus dilakukan untuk mengkonfirmasi bahwa virus yang berada dalam tubuh pasien hanya menggunakan koreseptor CCR5.^{6,10}



Gambar 4. (A) Struktur kimia mararovic; (B) Ikatan antagonis CCR5 dengan domain transmembran dianggap dapat mengubah CCR5 sehingga gp120 HIV tidak lagi dapat berikatan

(Westby M, van der Ryst E. CCR% antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2005)

2.2. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan suatu abnormalitas metabolik yang menyebabkan peningkatan yang persisten pada konsentrasi kolesterol dan trigliserida plasma. Saat ini, terdapat tiga jenis dislipidemia, yakni, hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, dan *mixed* hiperlipidemia, akibat peningkatan kolesterol dan trigliserida. Dislipidemia merupakan suatu morbiditas yang paling umum terjadi di seluruh dunia, dan bentuk yang paling umum ditemukan adalah hiperkolesterolemia.^{11,12} Dislipidemia telah lama dikenal sebagai suatu faktor risiko independen terhadap terjadinya penyakit arteri koroner yang terkait aterosklerosis dan penyakit vaskular perifer dan merupakan target terhadap sejumlah terapi dalam rangka untuk menurunkan beban penyakit.¹³ Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2008 diperkirakan prevalensi dislipidemia di Asia Tenggara lebih rendah dibandingkan di benua Eropa dan Amerika.¹⁴

Lipid tidak larut di dalam plasma, tetapi ditransportasikan dalam bentuk partikel yang dikenal sebagai lipoprotein. Oleh karena itu, klasifikasi dislipidemia berdasarkan abnormalitas lipoprotein.¹⁴ Golongan lipoprotein, yakni :¹⁵

Kilomikron – merupakan partikel besar yang kaya akan trigliserida yang berasal dari saluran intestinal.

Very low density lipoprotein (VLDL) – partikel yang diproduksi oleh hepar dan kaya akan trigliserida.

Intermediate density lipoprotein (IDL) – sisa trigliserida dari VLDL yang berasal dari otot dan jaringan adiposa menghasilkan pembentukan partikel IDL yang kaya akan kolesterol.

Low density lipoprotein (LDL) – partikel-partikel ini berasal dari partikel VLDL dan IDL dan partikel ini seringkali jauh lebih kaya akan kolesterol.

High density lipoprotein (HDL) – partikel ini memiliki peranan penting dalam transportasi kembali kolesterol dari jaringan perifer ke hepar, suatu mekanisme anti-aterogenik potensial.

Nilai optimal untuk kolesterol dan trigliserida ditunjukkan pada **Tabel 1**.¹⁶

Tabel 1	Klasifikasi nilai kolesterol dan trigliserida
Trigliserida (TG)	
- Normal : TG < 150 mg/dL	
- <i>Borderline-high triglycerides</i> : TG 150 – 199 mg/dL	
- <i>High triglycerides</i> : TG 200 – 499 mg/dL	
- <i>Very high triglycerides</i> : TG ≥ 500 mg/dL	
Total kolesterol (TK)	
- Normal : TK < 200 mg/dL	
- <i>Borderline high</i> : TK 200 – 239 mg/dL	
- <i>High</i> : ≥ 240 mg/dL	
Low density lipoprotein (LDL)	
- Optimal : LDL < 100 mg/dL	
- <i>Near optimal</i> : LDL 100 – 129 mg/dL	
- <i>Borderline high</i> : LDL 130 – 159 mg/dL	
- <i>High</i> : LDL 160 – 189 mg/dL	
- <i>Very high</i> : LDL ≥ 190 mg/dL	
High density lipoprotein (HDL)	
- HDL rendah : HDL < 40 mg/dL	
- HDL tinggi : HDL ≥ 60 mg/dL	

(National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III). NH Publication. 2002)

2.3. Gangguan Lipid akibat Infeksi HIV

Abnormalitas metabolisme lipid pada pasien dengan infeksi HIV telah ditemukan sebelum diperkenalkannya HAART. Peningkatan trigliserida dan penurunan konsentrasi total kolesterol berkaitan dengan penyakit HIV yang lebih berat. Pasien dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) juga memiliki kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) dan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) yang rendah, penurunan pengeluaran trigliserida, dan adanya dominasi partikel LDL yang kecil, padat, dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami AIDS.¹⁷

2.4. Dislipidemia terkait Penggunaan HAART

Perubahan lipid plasma telah dilaporkan sejak tahun pertama penemuan obat HIV dan perubahan lipid tersebut tidak hanya pada pasien yang baru mendapatkan terapi melainkan juga pada pasien yang telah mendapatkan terapi sebelumnya. Pentingnya memperhatikan gangguan lipid pada pasien dengan infeksi HIV didasarkan adanya peningkatan risiko kardiovaskular. Hal ini didasarkan oleh sejumlah data yang memberikan kesan bahwa peningkatan penyakit kardiovaskular pada pasien dengan infeksi HIV dipengaruhi oleh penuaan dan peningkatan harapan hidup, sehingga kontrol faktor risiko yang bersifat *modifiable* seperti hiperlipidemia sebaiknya menjadi prioritas dalam penanganan klinis pasien dengan infeksi HIV.¹⁸

Karakteristik dislipidemia pada pasien HIV yang mendapat terapi HAART adalah peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta kadar HDL yang rendah.¹⁹

2.4.1. Patogenesis dislipidemia terkait HAART

Patogenesis abnormalitas yang terkait HAART bersifat sangat kompleks dan belum dipahami sepenuhnya (**Tabel 2**).²⁰

Tabel 2	Mekanisme yang terlibat dalam dislipidemia terkait HAART
✓	Penurunan katabolisme VLDL
✓	Peningkatan produksi VLVL
✓	Gangguan katabolisme asam lemak bebas
✓	Peningkatan sintesis trigliserida hepar
✓	Peningkatan sekresi lipoprotein yang terdapat pada apolipoprotein B
✓	Penurunan ekspresi reseptor LDL
✓	Penurunan degradasi SREBP
✓	Penurunan aktivitas FXR

VLDL, *very low-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; SREBP, *sterol regulatory element binding proteins*; FXR, *farnesoid X receptor*
(Estrada V, dan Prilla J. Dyslipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev.*2011)

Ringkasan dampak HAART terhadap serum lipid dipaparkan pada **Tabel 3**. HAART yang efektif menekan RNA HIV hingga pada kadar yang tak dapat terdeteksi, memungkinkan pemulihan imun, yang diukur dengan peningkatan hitung sel T CD4+, pada sebagian besar pasien. Hal tersebut biasanya disertai oleh sejumlah peningkatan kolesterol total dan kolesterol LDL, sementara beberapa pasien akan kembali ke kadar yang normal. Namun, beberapa terapi yang berbasis penghambat protease (*protease inhibitors/PI*), kadar kolesterol HDL akan tetap rendah, dan hipertrigliseridemia terbukti semakin memburuk, yang memberikan

gambaran serupa dengan profil lipid aterogenik. Sebaliknya, pemberian rejimen HAART berbasis NNRTI menunjukkan peningkatan pada kolesterol HDL sekitar 40% bergantung pada agen yang digunakan, dengan peningkatan total kolesterol, kolesterol LDL dan trigliseridemia, meskipun peningkatan trigliseridemia biasanya tidak seberat yang ditemukan pada beberapa PI.¹⁸

Tabel 3 Efek HAART terhadap profil lipid				
Antiretroviral	Kolesterol total	LDL-C	HDL-C	Trigliserida
PI (boosted)				
Lopinavir	↑↑	↑↑	↔ / ↓	↑↑↑
Atazanavir	↑	↔ / ↑	↔ / ↓	↔
Fosamprenavir	↑	↑	↔ / ↓	↑
Saquinavir	↑↑	↑↑	↔ / ↓	↑
Darunavir	↑↑	↑↑	↔ / ↓	↑↑
Tipranavir	↑↑	↑↑	↔ / ↓	↑↑↑
NNRTI (nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors)				
Efevirenz	↑	↑	↑	↑
Nevirapin	↑	↑	↑↑	↔ / ↑
NRTI (nucleoside reverse-transcriptase inhibitor)				
Tenofovir	↔ / ↑	↔ / ↑	↔ / ↑	↔ / ↑
Abacavir	↔ / ↑	↑	↑	↑
Lamivudin	↔	↔	↔	↔
Zidovudin	↑	↑	↑	↑↑
Stavudin	↑↑	↑↑	↑	↑↑
Penghambat CCR5				
Maraviroc	↔	↔	↔ / ↑	↔
Penghambat Integrase				
Raltegravir	↔ / ↑	↔ / ↑	↔ / ↑	↔

(Feeney ER, dan Mallon PWG. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011)

- **Penghambat protease (*protease inhibitors/PI*)**

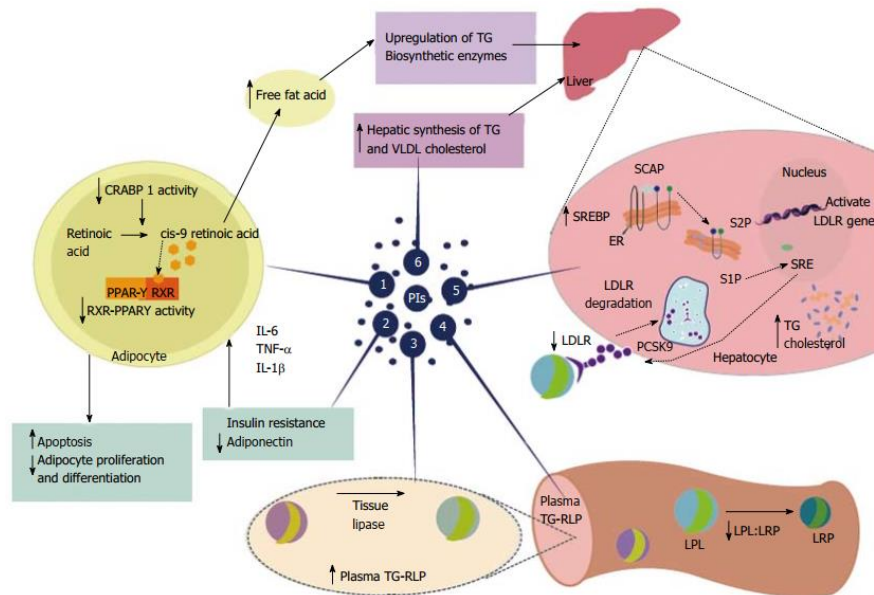
Penggunaan PI pada pasien dengan infeksi HIV telah terbukti secara jelas berhubungan dengan hiperlipidemia yang lebih sering dan lebih berat dibandingkan era sebelum ditemukannya strategi HAART. Dislipidemia yang terkait penggunaan PI diantaranya hiperkolesterolemia. Banyak kasus dari peningkatan tersebut berupa peningkatan pada kadar VLDL dan jarang berupa peningkatan IDL. Kadar kolesterol HDL cenderung tidak mengalami peningkatan.¹⁸ Hipertrigliseridemia juga seringkali ditemukan dan nampaknya lebih berat terjadi pada pasien yang menggunakan ritonavir. Konsentrasi trigliserid yang meningkat ditemukan pada seluruh fraksi lipoprotein dan berhubungan dengan hiperapobetalipoproteinemia, yang berkaitan erat dengan peningkatan risiko gangguan vaskular.¹⁷

Mekanisme yang terlibat dalam dislipidemia terkait PI masih belum dimengerti secara keseluruhan; namun, hipotesis didasarkan pada kesamaan antara wilayah katalitik protease HIV-1 dan dua protein homolog yang terlibat dalam metabolisme lipid, disebut dengan *cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1* (CRABP-1) dan *low-density lipoprotein-receptor-related protein type 1* (LRP1) (**Gambar 5**).²¹

Cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1 (CRABP-1). Menunjukkan 58% homologi pada sekuensi asam 9aminoregion C-terminal terhadap region katalitik protease HIV-1. CRABP-1 biasanya mengikat asam retinoat intraseluler dan dipresentasikan pada enzim sitokrom P450 (CYP450) atau 3A (CYP3A), yang akan mengkonfersi asam retinoat menjadi *cis-9-retinoic acid* dan berikatan dengan heterodimer *retinoid X receptor-peroxisome proliferator-activated receptor γ* (RXR-PPAR γ), yang akan menstimulasi diferensiasi adiposit dan menghambat apoptosis. PI nampaknya berikatan dengan CRABP-1, yang homologi terhadap protease virus dan secara acak akan menghambat pembentukan *cis-9-retinoic acid*, menyebabkan penurunan aktivitas RXR-PPAR γ , meningkatkan apoptosis dan mengurangi proliferasi adiposit perifer. Penghambatan CYP3A oleh ritonavir merupakan mekanisme lain yang mungkin terlibat dalam abnormalitas lipid pada pasien yang terinfeksi HIV-1 dan berhubungan dengan penggunaan terapi berbasis PI dan akan mendukung penurunan pembentukan *cis-9-retinoic acid* dan penurunan aktivitas enzimatik RXR-PPAR γ . Penurunan aktivitas RCXR-PPAR γ menyebabkan apoptosis di dalam penyimpanan adiposa perifer, penurunan adiponektin, dan resistensi insulin. Meskipun demikian, penyimpanan adiposa sentral dan visceral tetap

terjaga dan meningkat seiring peningkatan berat badan, berperan terhadap resistensi insulin.⁶

Low-density lipoprotein-receptor-related protein type 1 (LRP). LRP memiliki 63% homologi terhadap region katalitik protease HIV-1. LRP mengikat lipase lipoprotein (LPL) pada endotel kapiler, dan membentuk kompleks LRP-LPL yang mendorong terjadinya pemecahan asam lemak dari trigliserida, oleh karena mendukung akumulasi asam lemak bebas di dalam adiposit perifer. Hipotesis yang mungkin bahwa PI akan berikatan dengan LRP sehingga menghambat fungsi normal kompleks LRP-LPL dan mengganggu penyimpanan asam lemak, menyebabkan hiperlipidemia. Hiperlipidemia dikarakteristikan dengan peningkatan kadar kolesterol, secara prinsip berupa fraksi kolesterol LDL dan VLDL, karena asam lemak dilepaskan ke dalam aliran darah sehingga mencapai hepar dan secara sekunder mendukung sintesis TG dan VLDL di hepar.²¹



Gambar 5. Dislipidemia terkait *highly active antiretroviral therapy* terutama yang sangat dominan pada penggunaan penghambat protease.

(da Cunha J, Maselli L, Stern A, Spada C, dan Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients : Old and new drugs. *World J Virol.* 2015)

Atazanavir/ritonavir biasanya dianggap sebagai obat-obatan dengan profil lipid terbaik dari kelas ini.²⁰

- ***Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)***

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) memperlihatkan secara umum perubahan profil lipid yang terbaik dari seluruh obat-obatan anti-HIV karena golongan ini berhubungan dengan peningkatan pada HDL dan penurunan rasio total kolesterol/HDL. NNRTI telah terbukti berhubungan dengan risiko infark miokard yang lebih rendah melalui sejumlah penelitian yang

secara hipotesis berhubungan dengan profil lipid yang baik. Mekanisme peningkatan HDL mungkin akibat meningkatnya produksi apolipoprotein-A1. Saat ini, efavirenz EFV merupakan suatu pilihan yang dianjurkan sebagai NNRTI. Rejimen yang mengandung EFV dapat meningkatkan kadar lipid plasma dibandingkan dengan rejimen *triple* NRTI. Nevirapin memiliki efek yang bermanfaat pada profil lipid tidak hanya pada terapi awal ataupun pada pasien yang telah mendapatkan terapi sebelumnya.^{17,20}

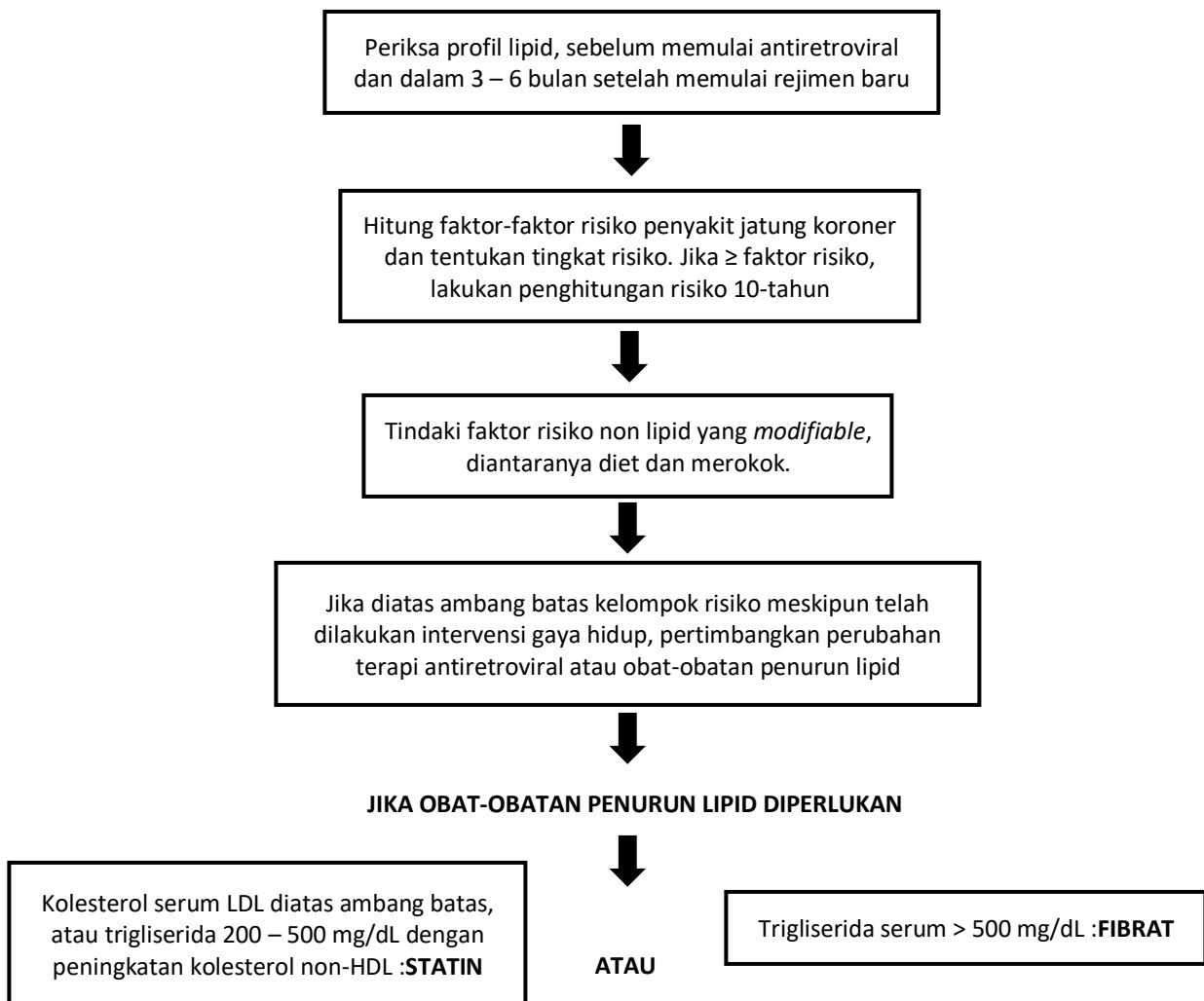
- ***Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)***

Efek obat-obatan pada golongan ini terhadap lipid secara umum ringan dan terdapat heterogenitas yang tinggi terkait respon lipid. Secara umum, NRTI timidin (zidofudin [ZDV], dan stavudin [d4T]), menunjukkan profil lipid yang paling buruk diantara obat-obatan lainnya pada golongan ini.²⁰ Sebaliknya, tenofovir berkaitan dengan peningkatan kadar kolesterol trigliserida yang lebih sedikit dibandingkan stavudin, berdasarkan abstrak penelitian yang terbaru. Meskipun demikian, diperlukan data tambahan lainnya sebelum menegakkan kesimpulan mengenai kecenderungan individu yang mengkonsumsi analog nukleosida terhadap perubahan profil lipid.¹⁷

2.5. Pendekatan Klinis Dislipidemia terkait HAART

Hubungan yang dekat antara pemberi perawatan dengan pasien infeksi HIV memberikan kesempatan yang besar dalam pencegahan primer dan sekunder terhadap kondisi-kondisi yang tidak terkait HIV, seperti penyakit kardiovaskular. Pendekatan komprehensif terhadap evaluasi dan terapi dislipidemia pada pasien dewasa dengan infeksi HIV yang mendapatkan HAART secara garis besar ditunjukkan pada **Gambar 6**.¹⁷

Direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan profil lipid puasa pada pasien HIV dan perhitungan resiko penyakit kardiovaskuler untuk menuntun para klinisi dalam pemberian terapi statin. Untuk menilai keberhasilan terapi statin dan untuk kepentingan pengaturan dosis, maka pemeriksaan profil lipid diulang pada minggu 4-12 setelah pemberian statin. Pemeriksaan profil lipid juga direkomendasikan sebelum dan setelah 4-12 minggu setelah pemberian HAART.¹⁹



Gambar 6. Pendekatan umum terhadap gangguan lipid dan risiko kardiovaskular pada pasien dengan infeksi HIV yang mendapatkan HAART. (Dube MP, Stein JHY, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et. al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy : Recommendations of the HIV medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *IDSA*. 2003)