

**ANALISIS PERUBAHAN ENZIM TRANSAMINASE
SETELAH 3 BULAN PEMBERIAN TERAPI ANTI
RETROVIRAL *FIXED DOSE COMBINATION* (FDC)
TENOVOFIR, LAMIVUDIN, DAN EFAVIRENZ PADA PASIEN
INFKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* (HIV)**

TRANSAMINASE CHANGES IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY

Disusun dan Diajukan oleh :

SHEILA NURUL NAJMI

C015172001



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**ANALISIS PERUBAHAN ENZIM TRANSAMINASE
SETELAH 3 BULAN PEMBERIAN TERAPI ANTI
RETROVIRAL *FIXED DOSE COMBINATION* (FDC)
TENOVOFIR, LAMIVUDIN, DAN EFAVIRENZ PADA PASIEN
INFKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* (HIV)**

TRANSAMINASE CHANGES IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :
**SHEILA NURUL NAJMI
C015172001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS PERUBAHAN ENZIM TRANSAMINASE SETELAH 3 BULAN PEMBERIAN TERAPI ANTI RETROVIRAL *FIXED DOSE COMBINATION* (FDC) TENOVOFIR, LAMIVUDIN, DAN EFAVIRENZ PADA PASIEN INFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* (HIV)

TRANSAMINASE CHANGES IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY

Disusun dan diajukan oleh :

SHEILA NURUL NAJMI

Nomor Pokok : C015172001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 November 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



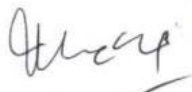
Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002



Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH
NIP. 1971112142000031004

Ketua Program Studi Spesialis I

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Sheila Nurul Najmi
NIM : C015172001
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam
Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Analisis Perubahan Enzim Transaminase Setelah 3 Bulan Pemberian Terapi Anti Retroviral Fixed Dose Combination (FDC) Tenovofir, Lamivudin, Dan Efavirenz Pada Pasien Infksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)” yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2022

Yang menyatakan,

dr. Sheila Nurul Najmi



KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat 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. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa

memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi orang tua dan guru yang sangat saya hormati, banggakan, dan menjadi suri tauladan yang membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih saya ucapkan kepada beliau sebagai pembimbing akademik yang senantiasa memberikan ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) dan Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D.** Ketua dan Sekertaris Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran

proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** 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. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena telah menjadi sosok orang tua dan guru yang sangat saya hormati dan banggakan, yang menuntun, mengayomi, dan menasehati saya tiada hentinya selama saya dalam proses pendidikan hingga saya berada di tahap ini.
8. **Dr. dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI dan Dr. dr. Nu'man As Daud, Sp.PD, K-GEH.** Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu mencurahkan waktu, masukan, arahan, dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat..
9. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
10. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM, Dr.dr. Faridin H.P Sp.PD K-R, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**

11. 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 beliau, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, dan RS Ibnu Sina, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **dr. Febriyani SpPD, dr. Sanrio SpPD, dr Ronald SpPD , dr Desvita SpPD, dr. Jorianto Sp.PD, dr.Achmad Fikry Sp.PD, dr. Resha SpPD, dr Andi Army, dr Akbar SpPD, dr. A. Nadya SpPD, dr. Fahrul SpPD, dr Sudarman, dr. Wahdiyati SpPD, dr Rizky Harun , dan dr. Abdul Mubdi SpPD.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
15. 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 menyampaikan rasa hormat, cinta dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang saya sayangi, orang tua saya **Ir. Abd. Rasyid (Alm)** dan **dr. Suraya R. Maricar** serta mertua **Kol. Purn. Agus Sochiarso** dan **Megawaty Latjinta**, Suami **dr. Deddy Trimarwanto S. S.Ked** dan buah hati **Sheza Delisha Sochmarsono** dan **Shakila Nadira Sochmarsono**, Adik **Aulia Nasyras S.Ip**, **M. Hub. Int** dan **Ahmad Ardi Santoso S.T**, om dan tante: **Ir. Anwar Maricar**, **Sahari Banong**, **Ir. Ramlah Maricar**, **Drs Amir Maricar MM**, **Ir Ferial Maricar MM MSc**, **Dr. dr. Nadra Maricar Sp.S**, dan **dr. Fadilla Maricar**, dan **dr. Arif Maricar Sp.B** yang mengarahkan saya melanjutkan pendidikan spesialis penyakit dalam, serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan cinta, dukungan, doa yang tulus dan tiada hentinya untuk kelancaran 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, November 2022

Sheila Nurul Najmi

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
ABSTRAK	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1. 1. Latar Belakang	2
1. 2. Rumusan Masalah	3
1. 3. Tujuan Penelitian.....	4
1. 4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2. 1. Terapi Antiretroviral Pada Pada Infeksi HIV	6
2.3.1 <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NRTI).....	8
2.3.2 Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI).....	9
2.3.3 Protease Inhibitor (PI)	10
2.3.4 Terapi Kombinasi ARV.....	11
2. 2. Organ Hati Pada Infeksi Human Immunodeficiency Virus	12
2. 3. Peningkatan Enzim Hati Pada Pemberian ARV	16
2.3.1 Faktor Risiko Peningkatan Enzim Hati Pada Pemberian ARV	17
2.3.2 Patomekanisme Peningkatan Enzim Hati Pada Pemberian ARV	18
2.3.2. 1. <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NRTI).....	19
2.3.2. 2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)	20
2.3.2. 3. Protease Inhibitor (PI)	20
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	
3. 1. Kerangka Teori.....	21
3. 2. Kerangka Konsep	22
3. 3. Variabel penelitian.....	22
3. 4. Hipotesis Penelitian	23
BAB IV METODE PENELITIAN	
4. 1. Desain Penelitian	24
4. 2. Waktu dan Tempat Penelitian	24
4. 3. Populasi dan Subjek Penelitian	24
4. 4. Jumlah Sampel Penelitian	25
4. 5. Metode Pengumpulan Sampel.....	25
4. 6. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	25
4. 7. Definisi Operasional.....	25
4. 8. Teknik Pengumpulan Data	28
4. 9. Analisis Data	29
4. 10. Alur Penelitian	29
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	30

5.2. Perbandingan Kadar Enzim Transaminase Sebelum dan Sesudah Terapi AR	31
5.3. Hubungan Perubahan Kadar Enzim Transaminase dengan Variabel Perancu	33
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian	35
6.2. Analisis Perbandingan Kadar Enzim Transaminase Sebelum dan Sesudah Terapi ARV	35
6.3. Analisis Hubungan Perubahan Kadar Enzim Transaminasi dengan Variabel Perancu	37
6.4. Keterbatasan Penelitian	38
BAB VII PENUTUP	
7.1. Ringkasan	40
7.2. Simpulan.....	40
7.3. Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.Replikasi virus HIV dan target terapi ARV	7
Gambar 3.1. Kerangka teori	21
Gambar 3.2. Kerangka Konsep.....	22

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Pengobatan ARV Lini Pertama	12
Tabel 5. 1. Karakteristik subjek penelitian	30
Tabel 5.2. Gambaran Karakteristik Enzim Transaminase Subjek.....	31
Tabel 5.3. Perbandingan Kadar Enzim Transaminase Sebelum Terapi ARV dan Sesudah Terapi ARV	32
Tabel 5.4. Hubungan Kadar GOT dengan Variabel Perancu	33
Tabel 5.5. Hubungan Kadar GPT dengan Variabel Perancu	34

DAFTAR SINGKATAN

3TC	: Lamivudine
4dT	: Stavudine
ABC	: Abacavir
ADV	: adefovir dipivoxil
AIDS	: <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
ALP	: <i>alkaline phosphatase</i>
ALT	: <i>alanine aminotransferase</i>
APV	: ampenafir
ARV	: anti retroviral
AST	: <i>aspartate aminotransferase</i>
ATV	: atazanavir
AZT	: zidovudine
CD4	: <i>cluster of differentiation 4</i>
CXCR4	: <i>chemokine receptor type 4</i>
CYP450	: sitokrom P450
ddI	: didanosine
DILI	: <i>durg induced liver injury</i>
DLV	: delavirdine
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DOR	: doravirine
DRV	: darunavir
EFV	: efavirenz
ETR	: etravirine
FFA	: <i>free fatty acid</i>
FTC	: emtricitabine
HBV	: hepatitis virus B
HCV	: hepatitis virus C
HDL	: <i>high density lipoprotein</i>
HIV	: <i>human immunodeficiency virus</i>
HLA DRB	: <i>human leucocyte antigen beta chain</i>
HSC	: <i>hepatic stellate</i>
IDV	: indinavir
IL	: interleukin
IMT	: indeks massa tubuh
INSTI	: <i>integrase inhibitors</i>
IRIS	: <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
LdT	: Telbivudine
LPS	: lipopolisakarida
LPV	: lopinavir
NAFLD	: <i>non-alcoholic liver disease</i>
NF-KB	: <i>nuclear factor kappa-beta</i>
NFV	: nelfinavir
NNRTI	: <i>nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>
NRTI	: <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>
NVP	: nevirapine
PI	: <i>protease inhibitors</i>

RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RPV	: rilpivirine
RTV	: ritonavir
SQV	: saquinavir
TDF	: tenofovir
TGF- β	: <i>transforming growth factor-β</i>
Th-1	: T-helper 1
Th-2	: T-helper 2
TNF- α	: <i>tumor necrosing factor- α</i>

ABSTRAK

Sheila Nurul Najmi : ANALISIS PERUBAHAN ENZIM TRANSAMINASE SETELAH 3 BULAN PEMBERIAN TERAPI ANTI RETROVIRAL FIXED DOSE COMBINATION (FDC) TENOVOFIR, LAMIVUDIN, DAN EFAVIRENZ PADA PASIEN INFKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Latar belakang: Pemberian ARV bertujuan menurunkan jumlah kasus AIDS dan angka mortalitas. Akan tetapi, ARV juga mempunyai efek samping terutama ke organ hati terlebih lagi pemberian ARV harus menggunakan kombinasi beberapa obat. Hati merupakan organ target metabolisme substrat hampir semua obat ARV sehingga perlu pemantauan enzim transeminase

Metode: penelitian ini menggunakan metod kohort, yang dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Desember 2020 hingga Juli 2021. Kriteria sampel yaitu pasien terdiagnosa infeksi HIV dan belum pernah mendapatkan terapi ARV sebelumnya. Diperiksakan enzim transaminase sebelum memulai pengobatan ARV(tenovofir, lamivudin, dan efavirens) kemudian dilakukan pemeriksaan enzim transaminase kedua kalinya setelah 3 bulan terapi ARV.

Hasil: Didapatkan 62 subjek, terdiri dari 52 subjek laki-laki dan 10 subjek perempuan. Pasien dengan koinfeksi HBV/HCV/TB didapatkan sebanyak 13 subjek (21%). Rerata GOT ditemukan signifikan lebih tinggi pada sesudah terapi dibandingkan pada sebelum terapi, yaitu 49,1 U/L dibandingkan 47,9 U/L ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan kenaikan nilai GOT sebesar 2,5% setelah terapi,. Rerata GPT ditemukan signifikan lebih rendah pada setelah terapi ARV dibandingkan pada sebelum terapi ARV, yaitu 37,5 U/L dibandingkan 51,0 U/L ($p < 0,05$). Hitung total limfosit bermakna pada perubahan GPT.

Kesimpulan : Pada pasien HIV yang mendapatkan terapi ARV FDC Tenovofir, Lamivudin, dan Efavirenz mengalami penurunan kadar GPT dan peningkatan kadar GOT.

Kata kunci : *Transaminase enzyme, Anti retroviral, human immunodeficiency virus*

ABSTRACT

Sheila Nurul Najmi : TRANSAMINASE CHANGES IN PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY

Background: Antiretroviral (ARV) therapy aims to reduce acquired immune deficiency syndrome (AIDS) cases and mortality rates. However, ARVs also have side effects, especially on the liver. Moreover, ARVs must be administered in combination. Since almost all ARVs are metabolized in the liver, it is necessary to monitor transaminase levels. This study analyzed changes in transaminase levels in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients receiving fixed-dose combination (FDC) ARV therapy.

Methods: This prospective observational study was conducted from December 2020 to May 2021 and included HIV-infected patients receiving FDC ARV therapy. Their liver enzyme levels were checked before treatment and again after three weeks or three months of ARV therapy. Their sociodemographic data were collected through a questionnaire and venous blood samples for laboratory testing. Variables were compared using Wilcoxon and Chi-square tests. All results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: This study included 62 subjects, of which 52 were male and 10 were female. Thirteen (21%) had hepatitis B or C or tuberculosis coinfections. Their mean aspartate aminotransferase (AST) level was significantly higher after therapy (49.1 U/L) than before (47.9 U/L; $p < 0.05$), a 2.5% increase. In contrast, their mean alanine aminotransferase (ALT) level was significantly lower after therapy (37.5 U/L) than before (51.0 U/L; $p < 0.05$). Their total lymphocyte counts had a significant inverse relationship with ALT levels ($p < 0.05$).

Conclusions: HIV-infected patients receiving FDC ARV had decreased ALT levels and increased AST levels. These findings highlight the importance of continuous and periodic clinical AST monitoring to reduce the risk of developing hepatotoxicity.

Keywords: alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; human immunodeficiency virus; acquired immune deficiency syndrome.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kasus *human immunodeficiency virus* (HIV) secara global di tahun 2019 tercatat 31.6 juta jiwa. Angka kematian akibat HIV dan penyakit berkaitan dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) sekitar 690.000 jiwa mengalami penurunan jika dibandingkan dengan tahun 2004 mencapai 1,7 juta jiwa. Tercatat ada sekitar 25,4 juta jiwa di seluruh dunia mendapatkan terapi anti retroviral. Kasus di Indonesia, walaupun mengalami peningkatan tiap tahunnya namun *case fatality rate* mengalami penurunan sampai angka 1,08 di tahun 2017. Penurunan angka kematian itu sendiri tidak lepas dari keberhasilan program layanan konseling, diagnosis, serta akses terapi.^{1,2}

Terapi anti retroviral (ARV), menurut panduan global tahun 2016 dan sesuai pedoman nasional tatalaksana HIV tahun 2019, dapat langsung diberikan jika hasil tes anti-HIV dinyatakan positif tanpa menunggu hasil kadar *cluster of differentiation 4* (CD4). Pemberian ARV bertujuan menurunkan jumlah kasus AIDS dan angka mortalitas. Akan tetapi, ARV juga mempunyai efek samping terutama ke organ hati terlebih lagi pemberian ARV harus menggunakan kombinasi beberapa obat. Hati merupakan organ target metabolisme substrat hampir semua obat ARV sehingga perlu pemantauan enzim transaminase.^{3,4,5}

Penelitian di Namibia menunjukkan adanya kenaikan enzim transeminase ringan terutama di tiga bulan awal pemberian ARV. Studi tersebut menyarankan agar memonitoring enzim transeminase minimal 3 bulan setelah pemberian ARV. Penelitian lain di India dengan melibatkan 320 pasien. Pasien mendapat ARV dipantau kadar *alanine aminotransferase* (ALT) setiap minggu ke-2, ke-6, ke-12, ke-24 dan 1 tahun. Hasilnya ada peningkatan ALT sebesar 29,8% di dua minggu awal pemberian ARV. Total kenaikan pemantauan ALT sebanyak 17.6% terbanyak yang memakai regimen *nevirapine*.^{6,7}

Adanya berbagai penelitian yang menghubungkan adanya peningkatan enzim transaminase dengan terapi ARV pada pasien HIV, oleh karena itu pada penelitian ini melakukan pemantauan enzim transaminase pada terapi ARV.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana pengaruh dari pemberian terapi anti retroviral *fixed dose combination* (FDC) isi tenovofir, lamivudine, dan efavirenz terhadap peningkatan enzim transeminase pada pasien infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV)

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui analisis perubahan enzim transaminase terhadap pasien yang setelah 3 bulan mendapatkan terapi anti retroviral fixed dose combination (FDC) isi tenovofir, lamivudine, dan efavirenz pada pasien infeksi HIV.

1.4. Manfaat Penelitian

- Dapat digunakan sebagai dasar untuk melaksanakan skrining enzim transeminase pada pasien yang mendapatkan terapi anti retroviral
- Dapat digunakan sebagai data prevalensi *adverse event* pada penggunaan anti-retroviral
- Dapat menjadi sumber data untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaan anti retroviral terhadap enzim transeminase.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Human Immunodeficiency Virus merupakan tipe virus RNA bentuk sferis bulat dengan diameter 1000 angstrom yang termasuk retrovirus dari famili Lentivirus. Dikenal dua tipe HIV, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Epidemik HIV secara global terutama disebabkan oleh HIV-1, sedangkan tipe HIV-2 tidak terlalu luas penyebarannya, hanya terdapat di Afrika Barat dan beberapa Negara Eropa yang mempunyai hubungan erat dengan Afrika Barat. HIV-1 dan HIV-2 mempunyai struktur yang hampir sama, HIV-1 mempunyai gen *vpu* tetapi tidak mempunyai *vpx*, sedangkan sebaliknya HIV-2 mempunyai *vpx* tetapi tidak mempunyai *vpu*. Perbedaan struktur genom ini, diperkirakan mempunyai peranan dalam menentukan patogenitas dan perbedaan perjalanan penyakit diantara kedua tipe HIV tersebut.⁸

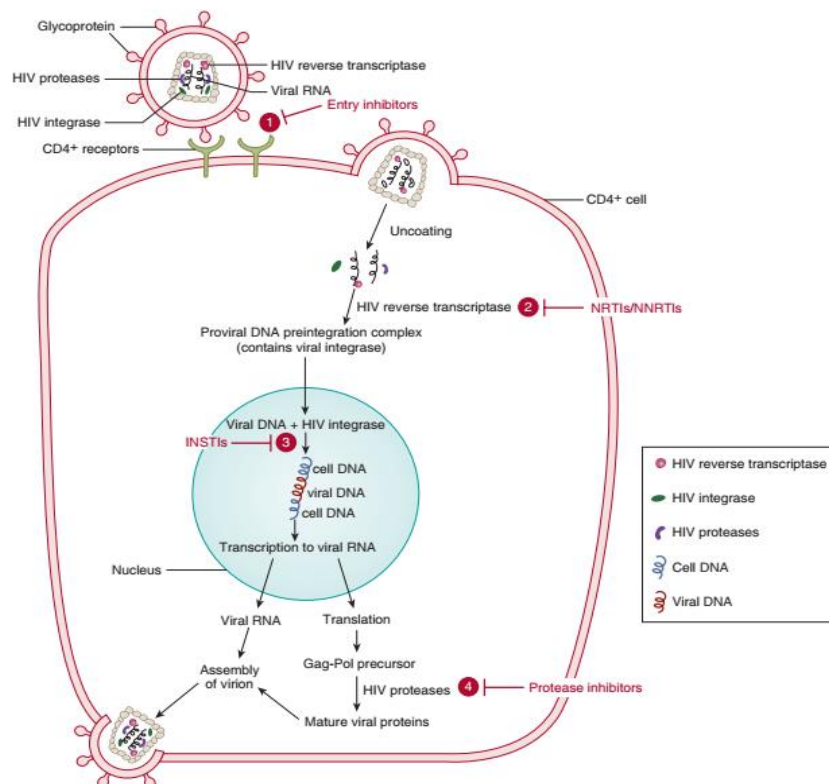
Virus HIV menular melalui lapisan mukosa yang kemudian akan dipresentasikan oleh sel dendritik. Kemudian berikatan dengan sel T yang selanjutnya akan dibawa ke kelenjar limfe. Virus HIV akan masuk ke dalam sel limfosit terutama, sel T dan CD4 bahkan makrofag. Sel-sel imunitas yang terinfeksi akan direspon oleh sel T CD8 yang melisis sel-sel yang terinfeksi. Rendahnya imunitas dapat terlihat dengan menurunnya jumlah CD4, menurunnya jumlah hitung limfosit pada darah, dan munculnya berbagai infeksi oportunistik.⁹

2.2. Terapi Antiretroviral Pada Pada Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Pemberian terapi ARV bertujuan untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pasien HIV. Diagnosis pasien HIV harus dipastikan dengan uji laboratorium baik itu uji antibodi terhadap virus HIV atau ditemukannya antigen virus HIV. Pengobatan ARV dilakukan segera mungkin bila diagnosis ditegakkan kecuali pada kondisi tertentu seperti adanya komorbid tuberkulosis.³

Virus HIV merupakan termasuk jenis retro virus RNA. Jenis virus ini ada dua yaitu HIV-1 dan HIV-2. Replikasi dimulai ketika glikoprotein-120 dinding virus menyatu dengan dinding sel melalui *spike virus* berikatan dengan permukaan sel limfosit T khususnya CD-4 pada *chemokine receptor type 4* (CXCR4). Setelah terjadi perlekatan dinding virus dengan dinding sel maka material genetik di dalam kapsid virus masuk ke dalam sel berupa *ribonucleic acid* (RNA) yang selanjut melalui enzim *reverse transcriptase* akan terbentuk *deoxyribonucleic acid* (DNA) virus yang akan bermigrasi ke inti sel. Kemudian DNA virus menyatu dengan DNA sel selanjutnya terjadi replikasi DNA virus di dalam nucleus dengan bantuan enzim *integrase*. Setelah DNA virus baru tercipta, maka DNA tersebut akan dipotong melalui enzim *protease* menjadi poliprotein yang lebih kecil. Selanjutnya terbentuklah paket-paket poliprotein menjadi cikal bakal virus HIV baru.^{10,11,12}

Dengan mengerti jalur replikasi dari virus HIV maka terapi ARV sesuai target menghambat melalui jalur-jalur tertentu. Jenis ARV saat ini yang telah ditemukan dan beredar yaitu; penghambat reseptor masuk / *Entry Inhibitor* bertujuan menghalangi ikatan reseptor virus dengan dinding sel pejamu, penghambat enzim reduktase ada dua yaitu *nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)*, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)* bertujuan menghambat pembentukan RNA virus menjadi DNA, , penghambat penyatuan DNA virus dengan pejamu yaitu *integrase inhibitors (INSTI)*, dan menghambat maturasi DNA virus menjadi virus-virus yang baru melalui *protease inhibitors (PI)*.^{10,12}



Gambar 2.1 : Replikasi virus HIV dan target terapi ARV (1) perleknetan virus dan masuknya virus, (2) transkripsi DNA *reverse*, (3) Integrasi DNA, and (4) proses pemotongan DNA oleh protease

Regimen ARV yang beredar di Indonesia merupakan panduan lini pertama dan kedua meliputi golongan NRTI, NNRTI, dan PI. Regimen INSTI dan *Entry Inhibitor* merupakan lini ketiga saat ini belum ada di Indonesia.⁴

2.2.1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)

Golongan NRTI disebut juga penghambat enzim reduktase. Golongan ARV ini secara kompetitif dengan substrat DNA virus menghambat endongen nukleotida/metabolit trifosfat pejamu untuk menyatu dengan DNA virus sehingga penyatuan dapat dihambat dan mencegah elongasi DNA virus selanjut DNA virus tidak dapat masuk ke inti sel pejamu.^{12,13}

Golongan NRTI dapat digunakan untuk kedua tipe HIV, Hepatitis B, dan bahkan virus Epstein Barr. NRTI digunakan pada lini pertama dan masuk di berbagai regimen terapi HIV. Jenis obat ini dapat menembus sawar darah otak dan terdistribursi baik di cairan serebrospinal. Kebanyakan golongan ini dieksresikan di ginjal jadi untuk pemberian dengan gagal ginjal harus menyesuaikan dosis. Contoh obat dari jenis ini yang sudah mendapatkan ijin edar yaitu zidovudine (AZT), tenofovir (TDF), lamivudine (3TC), stavudine (d4T), telbivudine (LdT), abacavir (ABC), adefovir dipivoxil (ADV), didanosine (ddI), emtricitabine (FTC), dan entecavir.^{12,13,8}

Penggunaan NRTI yang lama dapat mengakibatkan deplesi DNA mitoondiral sehingga dapat muncul toksisitas seperti asidosis laktat, pankreatitis, miopati, gangguan saraf perifer. Efek samping ini lebih rendah pada NRTI jenis terbaru seperti

tenofovir, abacavir, lamivudine, and emtricitabine dibandingkan dengan stavudine, zidovudine, and didanosine. Masing-masing sediaan memiliki efek samping sendiri. Zidovudine memiliki efek supresi sumsum tulang menyebabkan neutropenia dan anemia. Tenofovir memiliki efek pada tulang dan penurunan fungsi ginjal. Abacavir memiliki efek hipersensitivitas lebih kuat dan berpotensi mengancam jiwa.^{11,12}

2.2.2. *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)*

Penghambat enzim *reverse transcriptase* golongan lainnya seperti NNRTI ini bekerja dengan menghalangi ikatan enzim *reverse transcriptase* pada lokasi katalisasi dan membuatnya tidak aktif berbeda halnya dengan NRTI sebagai ikatan kompetitif. Golongan ARV ini dimetabolisme di hati melalui enzim sitokrom P450, yang memungkinkan berinteraksi dengan obat-obatan yang lain. Rata-rata golongan obat ini memiliki waktu paruh yang lebih lama dibandingkan NRTI.^{8, 14}

Sama halnya dengan NRTI, golongan NNRTI memiliki bioviabilitas bila diberikan oral dan dapat menembus sistem saraf pusat. Sebuah penelitian menunjukkan obat ini memiliki interaksi dan sinergitas yang baik bila dikombinasikan dengan NRTI atau golongan obat lain dalam terapi HIV. Obat ini tidak dapat diberikan sendiri oleh karena rentannya resistensi. Rata-rata golongan ini di ekresikan baik melalui feses maupun urin. Obat dari golongan ini yang sudah beredar bebas adalah delavirdine (DLV), doravirine (DOR), efavirenz (EFV), etravirine (ETR), nevirapine (NVP), dan rilpivirine (RPV).^{12,13}

Efek samping golongan NNRTI yang paling sering adalah gangguan tidur, depresi, mimpi buruk, dan gangguan psikotik salah satunya epavirens, sebaiknya dikonsumsi sebelum tidur. Efek lain yang sering seperti ruam kulit yang merah dan deskuamasi sehingga perlu dipantau apakah adanya sindrom Steven Johnson. Efek samping lain seperti gangguan gastrointestinal, pankreatitis, dan terutama hepatitis imbas obat. ^{10,12,14}

2.2.3. *Protease Inhibitor (PI)*

Salah satu golongan yang mampu menghalangi enzim aspartil protease HIV untuk memotong rantai DNA virus HIV setelah menyatu dan bereplikasi dengan DNA pejamu menjadi poliprotein kecil adalah *protease inhibitor (PI)*. ARV jenis ini menghambat terbentuknya virion-virion HIV menjadi virus yang baru dan aktif sebelum keluar dari sel pejamu. Inhibisi enzim protease ini tidak berdampak pada sel pejamu sehingga obat menjadi target terapi yang sangat baik terutama bila dikombinasikan dengan NRTI sebagai ARV. Golongan bila dikombinasikan dengan ARV golongan lain ini mampu menaikkan kadar CD4 dan memperbaiki angka harapan hidup penderita HIV. ^{10,12}

Metabolisme golongan PI terutama di hati melalui enzim sitokrom P450 selanjutnya disekresikan ke feses. Waktu paruh dalam plasma rata-rata golongan ini sampai 8 jam sehingga obat ini biasanya membutuhkan gabungan atau *booster* contohnya Lopinavir/ritonavir (LPV/r). Obat-obatan yang sudah beredar antara lain

Lopinavir (LPV), ritonavir (RTV), atazanavir (ATV), darunavir (DRV), saquinavir (SQV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), dan ampenavir (APV).^{12,15}

Obat ini berdampak pada sistem saraf pusat yaitu sakit kepala dan gangguan tidur, pada metabolik seperti *glucose transporter (Glut4)* yang berujung kemungkinan insulin resisten, pada system hepatic seperti bilirubin *glucuronosyltransferase* yang berdampak pada hiperbilirubinemia, pada degradasi apolipoprotein B dan gangguan adiposa yang berdampak pada hiperlipidemia dan liposdistrofi, serta fungsi osteoblas dan osteoklas. Bila pasien dengan komorbid insufiseinsi hati maka disarankan mengatur dosis. Kombinasi beberapa obat ARV juga ada yang tidak cocok seperti golongan NNRTI nevirapine akan mengurangi efek dari golongan PI.^{10, 12,13,14}

2.2.4. Terapi Kombinasi ARV^{3,4}

Kombinasi ARV bertujuan untuk menghindari adanya resistensi obat serta memperbaiki angka harapan hidup. Kombinasi regimen terdiri dari 2 NRTI ditambah 1 obat golongan NNRTI. Berbeda dengan pedoman sebelumnya, d4T disarankan untuk dihentikan penggunaannya sebagai lini pertama oleh karena toksisitas metabolik. INSTI juga masuk dalam regimen secara internasional namun obat ini belum masuk ke Indonesia.

Paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa, termasuk ibu hamil dan menyusui, terdiri atas 3 paduan ARV. Paduan tersebut harus terdiri dari 2 obat kelompok NRTI+1 obat kelompok NNRTI:

- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dalam bentuk kombinasi dosis tetap.
- Jika TDF+3TC(atau FTC)+EFV dikontraindikasikan atau tidak tersedia, pilihannya adalah:
 - ♣ AZT+3TC+EFV
 - ♣ AZT+3TC+NVP
 - ♣ TDF+3TC(atau FTC)+NVP
- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dapat digunakan sebagai alternatif paduan terapi ARV lini pertama

Tabel 2.1. Pengobatan ARV Lini Pertama. (TDF) tenovofir, (3TC) lamivudine, (EFV) efavirenz, (AZT) zidovudine, (FTC) emtricitabine, (NVP) nevirapin

2.3. Kelainan Hati Pada Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Organ hati merupakan salah satu target infeksi dari virus HIV. Penyakit yang berkaitan dengan hati menyumbang angka kematian terutama pada pasien dengan HIV-AIDS. Menurut data *Center for AIDS Research* (CFAR) melalui studi kohort mono-infeksi HIV dengan control yang buruk sudah dapat menjadi salah satu faktor resiko kerusakan pada organ hati.¹⁶

2.3.1. Kelainan Hati Langsung Akibat Virus HIV

Mekanisme kerusakan hati pada pasien HIV sudah banyak diteliti baik itu oleh klinisi maupun peneliti. Beberapa teori mekanisme kerusakan hati pada pasien HIV seperti stress oksidatif, cedera mitokondrial, lipotoksisitas, cedera akibat mediasi imun,, akumulasi toksin metabolit, translokasi mikroba usus, inflamasi sistemik,

penuaan, dan nodular hiperplasia regeneratif. Selain itu ko-infeksi seperti hepatitis B dan hepatitis C serta faktor komorbid pasien yang tidak lepas dari alkohol dan *non-alcoholic liver disease* (NAFLD).^{16,17}

Stress oksidatif terjadi oleh karena adanya *reactive oxygen species* (ROS) yang bebas. Hal ini menyebabkan teraktivasinya sel imun terutama sel *hepatic stellate* (HSC) melalui jalur *nuclear factor kappa-beta* (NF- κ B) dan aktivasi protein. Respon imun ini dapat memicu produk pro-inflamasi yang selanjutnya dapat mencederai sel hepatosit. Proses stress oksidatif ini juga dapat diperburuk oleh keadaan alkoholik, infeksi virus, dan NAFLD. Alkohol sebagai bahan utama meningkatkan ROS. Senyawa etanol dapat memicu supresi dari enzim lisosom dan proteasom pada sel hati yang selanjutnya terjadi akumulasi virus HIV pada sel hepatosit. Adanya kematian sel hepatosit memicu apoptosis yang merangsang makrofag dan HSC menginduksi inflamasi dan terjadinya fibrosis hati.^{16,18}

Mitokondria merupakan penghasil energi utama pada hepatosit. Cedera mitokondrial terjadi pada infeksi HIV oleh karena stress yang terjadi pada *reticulum endoplasmic* (RE). Stress pada RE dipicu oleh respon inflamasi secara umum dan RE sendiri memiliki respon alarm sendiri yang dapat mengaktivasi makrofag dan beta-oksidan. Hal ini diperparah oleh kondisi NAFLD, virus hepatitis, alkohol, bahkan obat ARV seperti NRTI dan PI.¹⁶

Lipotoksisitas pada hati oleh karena meningkatnya komponen *free fatty acid* (FFA) yang juga meningkatkan ROS dan stress oksidatif. Kondisi akumulasi FFA di hati dapat terjadi 30-40% pada penderita HIV. Salah satunya kondisinya yaitu

gangguan metabolik dan komorbid NAFLD. Virus HIV itu sendiri berhubungan dengan imbalance kadar lipid. Tingginya kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan rendahnya *high density lipoprotein* (HDL) tidak lepas dari korelasi kuat interferon- α , interleukin-1, dan kadar trigliserida. Disfungsi sistem imun dan bertambahnya respon inflamasi secara kronis dapat berisiko bertambahnya thrombosis, dan gangguan kadar lipid dan kolesterol sebagai akibatnya risiko kardiovaskuler dan sindroma metabolik. Gangguan jaringan adiposa terjadi pada infeksi HIV dapat terlihat oleh penurunan kadar mitokondrial RNA pada sitokrom-C-Oksidase dibandingkan orang normal, namun gangguan ini akan berkurang ketika pemberian ARV. Perempuan dengan infeksi HIV cenderung menderita NAFLD, dan indeks massa tubuh juga berperan penting pada NAFLD dengan HIV.^{16,19, 20, 21}

Ada dua sel imun yang berperan penting pada hati yaitu HSC dan sel Kuffer yang dapat mengaktifkan respon inflamasi dan perbaikan sel hepatosit. HIV dapat berinteraksi dengan HCS melalui glikoprotein-120 dengan mengaktifkan dan memproduksi kolagen dan protein kemoreaktan monosit. HIV menginfeksi sel Kupffer sehingga jumlahnya berkurang sehingga kehilangan kemampuan untuk menghalangi translokasi mikroba dari vena porta. Adanya ketidakseimbangan sel CD4 dan sel CD8 pada infeksi HIV dapat menurunkan sitokin antifibrotik seperti interferon gamma dari sel T-helper-1 (Th-1) dan menaikkan sitokin profibrotic seperti interleukin (IL) (IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13) melalui sinyal T-helper-2 (Th-2). Berbagai laporan kasus juga melaporkan adanya hepatitis autoimun sebagai presentasi dari *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS).^{16,22}

Sitotoksi langsung pada sel hati terutama pada koinfeksi virus hepatitis C (HCV) HCV langsung memicu apoptosis sel hepatosit sedangkan HIV langsung menyebabkan efek sitopati sel hepatosit. Koinfeksi HIV dan HCV menyebabkan disregulasi dan sitotoksi. Adanya virus HIV akan meningkatkan 2-3 kali replikasi virus HCV di hepatosit. Paparan HCV terhadap hepatosit ditambah infeksi HIV akan memicu apoptosis disertai produksi ROS, kolagen, dan menghambat enzim metalloproteinase.^{16,23}

Translokasi bakteri usus yang menjadi komensal terjadi akibat gagalnya sistem imun disebut juga infeksi oportunistik. Ada tiga mekanisme yang mendasari yaitu, (1) keterlibatan dan aktivasi sel inflamatori seperti sel Kupffer dan HSC, (2) respon imun sistemik secara langsung seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1, dan IL-6, dan kematian sel hepatosit, dan (3) terbentuknya sitokin proinflamasi dan memicu reaktan fase akut seperti *transforming growth factor- β* (TGF- β), IL-6, dan IL-10. Tingginya kadar lipopolisakarida (LPS) bakteri usus meningkatkan permeabilitas usus dan hati sehingga mudah berpindah. Komorbid NAFLD dan alkohol memparah kondisi ini. Respon sistemik inflamasi yang terjadi dapat mengakibatkan juga penuaan lebih dini pada sel hati secara selular. Parenkim hati yang rusak akibat translokasi bakteri dapat menimbulkan fibrosis lokal pada hati sehingga membentuk hiperplasia nodul regeneratif ada jaringan hati.^{16,17,22}

Rekonstitusi imun terjadi dimana peningkatan enzim transeminase dimulai saat pengobatan. Peningkatan ALT diikuti oleh peningkatan sel CD4 dan penurunan kadar

RNA HIV. Fenomena ini terlihat pada sel CD4 dengan kadar $<350 \text{ cell/mm}^3$. Peran HBV dan HCV juga dapat menyebabkan fenomena ini.²⁴

2.3.2. Kelainan Hati pada Pemberian ARV

Akumulasi toksin berkaitan dengan kerusakan hati bisa diakibatkan oleh interaksi obat-obatan atau polifarmasi pada pasien HIV terutama konsumsi ARV. Obat-obat yang menghambat metabolisme pada enzim sitokrom P450 seperti ketokenazol, asetaminofen, eritromicin, serta berkaitan dengan *durg induced liver injury* (DILI) *sulfametaxazole-trimetropin* / kotrimioksazol dan asiklovir.¹⁶

Mekanisme terjadinya gangguan enzim transeminase pada pemberian ARV didasarkan pada; (1) cedera langsung, (2) reaksi hipersensitivitas (3) toksisitas mitokondria, dan (4) rekonstitusi imun. Reaksi ini tergantung individu dan sebagai reaksi yang sulit diprediksi serta dapat terjadi multipel pada individu yang sama.^{24,25}

Cedera langsung juga merupakan jalur faktor metabolik dapat diperhatikan terutama pada golongan NNRTI. NNRTI dapat menimbulkan cedera hati berupa cedera kolestatik langsung, reaksi hipersensitifitas, dan rekonstitusi imun.²⁶ Biasanya melibatkan kelainan genetik polimorfisme pada pejamu atau pasien yang mengkonsumsi ARV. Seperti contoh, isoniazid dan troglitazone. Pada reaksi ini mengakibatkan stress oksidatif terhadap hepatosit sehingga terbentuk mekanisme sitoprotektif. Fenomena ini biasanya disebut 'adaptasi' dan fungsi hati dapat kembali normal.^{24,27, 28}

Reaksi hipersensitifitas dapat menimbulkan ruam pada kulit, demam, dan eosinophilia. Fenomena ini terjadi pada 1 per 1000 populasi HIV. Tipikal reaksi ini mirip dengan obat fenintion dan ARV yang dilaporkan yaitu abacavir, zalcitbine dan nevirapine. Reaksi hipersensitivitas berhubungan dengan *human leucocyte antigen* (HLA) *B5701* terlihat pada obat abacavir.^{24,29}

Toksisitas dan cedera pada mitokondria merupakan hal sering didapatkan pada golongan NRTI. NRTI juga dapat mencetuskan *flare* pada infeksi hepatitis.²⁶ Cedera mitokondria sendiri dapat terjadi hepatomegaly disertai asidosis laktat. Adanya peningkatan ROS menyebabkan gangguan produksi energi, glukosa dan metabolisme lemak di mitkondria. Kegagalan mitokondria menyebabkan penurunan oksidasi lemak, peningkatan metabolisme anarerob, dan berkurangnya produksi energi sel sehingga sel mengalami disfungsi dan kematian. Beberapa penelitian melaporkan adanya asidosis laktat dan gagal hati berat pada beberapa orang. Peningkatan fungsi hati yang sering terlihat adalah peningkatan AST lebih dari ALT.^{24,29}

Angka kejadian kenaikan enzim transeminase pada golongan ini mencapai 9,5% kasus pemberian ARV dengan golongan PI dan beberapa pasien mengalami hasil luaran yang buruk. Obat-obat golongan ini yang berpotensi seperti darunavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, dan atazanavir. Mekanisme yang mendasari adalah toksisitas langsung pada hepatosit terutama pada enzim CYP 450. Beberapa obat ini disangkut palkan dengan resistensi insulin, diabetes, dan lipodistrofi.^{27,24,29}

2.4. Penelitian-penelitian yang membuktikan peningkatan enzim transeminase pada pemberian ARV

Terapi ARV yang ideal adalah kombinasi dengan dosis tepat dan rendah efek samping terutama fungsi hati. Penelitian oleh Abubakar di Nigeria menunjukkan adanya kenaikan ALT dan *aspartate aminotransferase* (AST) lebih tiga kali pada pasien HIV yang diberikan terapi dibandingkan dengan yang tidak diterapi. Pada penelitian ini juga menghitung kadar *alkaline phosphatase* (ALP) mengalami perbaikan.³⁰

Penelitian lain negara yang sama di Nigeria mememantau kadar ALT setiap 3, 6, 12, dan lebih 12 bulan terapi ARV. Adanya kenaikan ALT di 3 dan 6 bulan pengobatan ARV terlihat pada regimen NNRTI dan pada 3 bulan pertama pada regimen NNRTI dan PI. Jika regimen ARV dibandingkan, maka kenaikan ALT pada grup NNRTI jauh signifikan.³¹

Sebuah studi kohort retrospektif di Cina selama 11 tahun juga melihat enzim transeminase pada pemberian ARV dengan melibatkan 2119 pasien. Sebanyak 263 pasien mengalami kenaikan enzim transeminase sedang-berat. Terpantau bulan 6-12 bulan rata-rata pemberian ARV menunjukkan kenaikan ALT. Kenaikan ALT ini mengalami penurunan setelah 12-18 bulan pemberian ARV dan relatif stabil pada 2 tahun pengobatan.³²

2.5. Faktor risiko peningkatan enzim transeminase pada pemberian ARV

Faktor risiko gangguan hati pada penderita HIV dengan pemberian ARV antara lain; adanya koinfeksi HBV dan HCV, Riwayat konsumsi alkohol dan obat terlarang sebelumnya, metabolik sindrom atau NAFLD, jenis kelamin perempuan, usia lebih tua, kadar CD4, obat lain hepatotoksik seperti tuberkulosis, dan tentu saja jenis dan dosis obat ARV. Risiko tersebut perlu dipertimbangkan dalam memulai terapi ARV. ^{24,27,33,34}

Penularan infeksi HBV dan HCV pada HIV sering didapatkan terutama risiko homoseksual/heteroseksual, penggunaan jarum suntik, dan penggunaan produk darah. Hampir 90% pengguna jarum suntik terkena koinfeksi HBV dan 80% terinfeksi HCV. Koinfeksi HBV sendiri dan atau HCV dapat meningkatkan sampai 2.78 kali terjadinya kenaikan enzim transeminase. ^{23,33}

Konsumsi obat narkotika seperti ektasi dan kokain juga menyebabkan hepatitis akut. Penggunaan obat juga menyebabkan kumpulan toksin metabolit sehingga memicu kerusakan dari mitokondria. ³³

Pada penelitian di Arab Saudi memperlihatkan pasien HIV tanpa komorbid HBV maupun HCV memperlihatkan kenaikan enzim transeminase *alanine aminotransferase* (ALT) yang kronik setelah pemberian ARV lebih cenderung jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki (3,4:1). Penelitian ini juga menerangkan kadar viral *load* dan indeks massa tubuh yang tinggi berkorelasi dengan kenaikan dari ALT. Pada penelitian di Kamerun juga mengungkapkan jenis kelamin perempuan, dan usia di atas 50 tahun cenderung mengalami kenaikan ALT selama pengobatan ARV. ^{35,36}

Komorbid yang lain seperti tuberkulosis (TB) memerlukan terapi yang juga dapat berdampak pada gangguan hati. Penelitian di Afrika Selatan mengukur kadar enzim transeminase pada pasien HIV dengan ko-infeksi TB selama 6 bulan terapi. Hasilnya kenaikan enzim transaminase dini didapatkan pada inisiasi pemberian obat TB dan juga didapatkan gangguan berat dan mengancam jiwa pada inisiasi pemberian ARV. Penelitian di Etiopia pasien HIV ko-infeksi TB cenderung mengalami hepatotoksisitas terutama TB ekstrapulmonal dan *indeks massa tubuh* (IMT) $<18,5 \text{ kg/m}^2$. Penelitian di Brazil menunjukkan terapi ko-infeksi TB dapat meningkatkan 2 kali kejadian ^{37,38}