

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) merupakan masalah kesehatan dunia. Menurut data *World Health Organization* (WHO) (2019) diperkirakan terdapat 38 juta orang menderita *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) di seluruh dunia dengan jumlah kasus baru sebanyak 1.7 juta orang dan angka kematian sebanyak 690.000 jiwa. Secara global setiap hari 5000 orang terinfeksi HIV. Populasi terinfeksi HIV terbesar di dunia adalah benua Afrika sebanyak 25.7 juta jiwa, Amerika sebanyak 3.5 juta jiwa dan Asia Tenggara sebanyak 3.8 juta jiwa. Kasus infeksi HIV pertama di Indonesia ditemukan pada tahun 1987. Jumlah kasus infeksi HIV di Indonesia diperhitungkan terus bertambah setiap tahunnya. Diperkirakan terdapat 543.100 orang dengan infeksi HIV pada tahun 2020. Provinsi Sumatera Barat berada pada peringkat 8 nasional dalam kasus kumulatif infeksi HIV dan AIDS di Indonesia. Pada tahun 2019 tercatat kumulatif kasus HIV dan AIDS di Sumatera Barat sebanyak 3.338 kasus HIV dan 2.087 kasus AIDS.^{1,2}

World Health Organization (WHO) dan *United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS) telah menetapkan tujuan untuk mengakhiri pandemi AIDS sebagai ancaman kesehatan pada tahun 2030 dengan cara 90% orang yang terinfeksi HIV mengetahui bahwa mereka menderita HIV, 90% orang yang terinfeksi mendapat antiretroviral, dan supresi virus HIV tercapai pada 90% orang yang mendapat terapi antiretroviral. Untuk mencapai target ini, WHO pada tahun 2016 merekomendasikan untuk semua pasien HIV harus diberikan

antiretroviral therapy (ART) segera setelah diagnosis ditegakkan. Saat ini telah dikenal lima golongan obat ART yaitu golongan *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), *protease inhibitor* (PI), *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI), dan *fusion inhibitor*. Regimen ART yang digunakan sebagai lini pertama mempunyai potensi yang kuat untuk menekan replikasi virus. Di Indonesia, terapi lini pertama umumnya terdiri dari dua jenis obat NRTI dan satu jenis obat NNRTI. *Protease inhibitor* digunakan untuk terapi lini kedua. Terapi dengan kombinasi ART tersebut bersifat cukup poten dalam mensupresi *viral load* dan tingkat transmisi HIV dibandingkan dengan terapi tunggal.³⁻⁵

Penggunaan kombinasi terapi antiretroviral telah terbukti dalam mengontrol dan mengurangi progresi infeksi virus dan memperpanjang harapan hidup. Namun kegagalan terapi tetap terjadi. Kegagalan terapi dapat menyebabkan resistensi ART. Resistensi ART dapat dipengaruhi oleh faktor virus dan faktor host. Virus HIV merupakan virus yang memiliki tingkat mutasi tinggi. Faktor *host* meliputi *susceptibility* obat yang rendah (regimen dan toksisitas), pemilihan obat yang tidak cukup (penggunaan regimen, kesalahan dosis, potensi rendah, absorpsi rendah, dan interaksi obat), pengiriman obat yang lama (penyediaan obat yang kurang) dan rendahnya pengawasan dan pemeriksaan terhadap pengobatan. Resistensi ART dapat memengaruhi respon terapi, meningkatkan angka kematian, dan tatalaksana yang cukup sulit dan membutuhkan pertimbangan yang teliti untuk mencegah kegagalan terapi selanjutnya.^{5,6,7}

Mutasi terkait resistensi ART adalah terdapat satu atau lebih mutasi pada virus HIV yang menurunkan kemampuan obat atau kelompok obat tertentu untuk menghambat replikasi virus. Satu mutasi dapat menyebabkan virus HIV resisten terhadap satu jenis ART seperti lamivudin atau golongan NNRTI. Mutasi virus tersebut akan memperbanyak dirinya sehingga akan meningkatkan jumlah RNA HIV dalam darah dan menyebabkan terjadi kegagalan terapi. Kegagalan terapi merupakan suatu kondisi yang perlu dicurigai terjadi apabila tidak terjadi respon terapi yang diharapkan setelah memulai terapi minimal 6 bulan dengan kepatuhan yang tinggi. Kegagalan terapi dapat dinilai secara klinis, imunologis, dan virologis.^{6,7}

Menurut laporan WHO (2016) secara umum terdapat 70% kasus kegagalan terapi di seluruh dunia. Di Afrika 24% pasien yang menggunakan terapi ART lini pertama mengalami kegagalan virologis setelah 12 bulan pemberian terapi. Menurut Hassan *et al.* (2014) pasien dengan *viral load* yang tinggi memiliki kejadian mutasi obat ART yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan *viral load* yang rendah.^{8,9} Menurut *HIV Drug Resistance Report* (2019) prevalensi resistensi obat ART sebanyak 3%-29%. Dari semua populasi tersebut, prevalensi resistensi NRTI 21%-91% dan resistensi NNRTI 50%-97%. Mziray SR *et al.* (2020) melakukan penelitian di Afrika dan mendapatkan kegagalan regimen ART lini pertama terjadi pada 50-97% obat NNRTI dan 68% NRTI. Lebih dari 80% pasien yang terinfeksi HIV mengalami kegagalan virologis dengan terapi ART lini pertama dan mengalami resistensi ART. Zuo L *et al.* (2020) melaporkan bahwa di Cina 4.6%-57.1% pasien yang menerima ART lini pertama mengalami kegagalan virologis setelah 12 bulan pengobatan dan 39%-

81% pasien dengan kegagalan virologis tersebut mengalami resistensi ART dengan tingkat resistensi 3.1%-47.1%.^{7,8,-11}

Zuo Z *et al.* (2016) melaporkan mutasi M184V menyebabkan resistensi terhadap lamivudin dan K103N merupakan mutasi yang paling sering terjadi pada hampir semua obat golongan NNRTI. Maruapula D *et al.* (2021) melaporkan bahwa terdapat satu atau lebih mutasi pada pasien yang mengalami kegagalan terapi ART lini pertama. Mutasi yang sering ditemukan adalah K103N dan M184V. Zou X *et al.* (2020) melaporkan resistensi NRTI yang paling banyak disebabkan oleh mutasi M184V sebanyak 62.04% dan resistensi NNRTI disebabkan oleh mutasi K103N sebanyak 41.90%.^{12,13,14}

Salah satu upaya untuk mengetahui adanya resistensi adalah dengan mengidentifikasi mutasi terkait *drug resistance* pada HIV-1, terutama pada gen pengkode enzim pada *reverse transcriptase* dan *protease inhibitor* yang menjadi target ART. Metode yang dapat digunakan adalah pemeriksaan genotip yang terdiri dari amplifikasi materi genetik dengan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) dan sekuensing nukleotida. Pemeriksaan genotip merupakan metode yang menjadi *gold standard* untuk identifikasi mutasi terkait *drug resistance*. Pemeriksaan ini direkomendasikan pada pasien dengan kegagalan terapi setelah diberikan ART untuk menentukan pilihan terapi selanjutnya. Selain pemeriksaan genotip untuk mengetahui adanya resistensi terhadap ART, kuantifikasi jumlah RNA HIV plasma juga dapat dilakukan untuk mengetahui keberhasilan ART dalam mensupresi replikasi virus. Pengukuran jumlah RNA HIV merupakan *gold standard* monitoring pengobatan HIV. Pengukuran *viral load* dapat merefleksikan jumlah partikel virus HIV per milliliter (mL) darah.

Kadar *viral load* yang rendah mengindikasikan bahwa pengobatan yang diberikan kepada pasien bekerja secara efektif.^{15,16}

Di Indonesia data prevalensi resistensi ART belum ada, namun ada beberapa penelitian di berbagai daerah yang sudah melakukan penelitian mengenai resistensi ART. Kusumaningrum A *et al.* (2019) melakukan penelitian mengenai resistensi ART di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pada 11 pasien yang mengalami kegagalan virologis setelah pengobatan selama 6 bulan. Mutasi yang paling banyak ditemukan adalah M184V, K103N, dan Y181C. Mutasi tersebut diperkirakan akan terjadi ketika pasien diberikan ART lini pertama, yaitu regimen lamivudin (NRTI) dan nevirapin atau efavirenz (NNRTI). Hutapea H *et al.* (2018) melakukan penelitian resistensi ART di Papua dan didapatkan prevalensi resistensi ART 5.16%. Mutasi M184V ditemukan pada semua responden yang mengalami resistensi terhadap NRTI. Mutasi K103N ditemukan pada sebagian besar responden yang mengalami resistensi terhadap NNRTI. Santosa J *et al.* (2017) juga melakukan penelitian terhadap prevalensi resistensi ART di Bali dan didapatkan hasil sebanyak 13.2%. Namun pada penelitian tersebut tidak dijelaskan penyebab resistensi terhadap ART tersebut.^{6,12,17,18}

Data mengenai mutasi M184V dan K103N Virus HIV belum diketahui dan apakah mutasi tersebut menyebabkan perbedaan jumlah RNA HIV. Berdasarkan latar belakang diatas, akan dilakukan penelitian mengenai perbedaan antara jumlah RNA HIV pada mutasi M184V dan K103N dengan tanpa mutasi pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan antara jumlah RNA HIV pada mutasi M184V dan K103N dengan tanpa mutasi pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.2 Tujuan Umum :

Mengetahui perbedaan antara jumlah RNA HIV pada mutasi M184V dan K103N dengan tanpa mutasi pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*?

1.3.3 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui mutasi M184V Virus HIV pada pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*
2. Mengetahui mutasi K103N Virus HIV pada pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*
3. Mengetahui mutasi M184V dan K103N Virus HIV pada pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*
4. Mengetahui jumlah RNA HIV pada pasien dengan mutasi M184V dan K103N yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*
5. Mengetahui jumlah RNA HIV pada pasien tanpa mutasi pada pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*
6. Mengetahui perbedaan antara rerata RNA HIV pada pasien dengan mutasi M184V dan K103N dengan tanpa mutasi pada pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*

1.4 Manfaat Penelitian

Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang mutasi M184V dan K103N Virus HIV pasien yang mendapatkan terapi *reverse transcriptase inhibitor*.

Bidang Klinis

Hasil penelitian ini dijadikan sebagai pertimbangan untuk dilakukan pemeriksaan genotip virus HIV pada pasien yang diduga mengalami resistensi ART.

Bidang Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini dijadikan pertimbangan untuk pemilihan regimen terapi selanjutnya pada pasien yang mengalami mutasi M184V dan K103N.

