

Kajian Literatur Interaksi Farmakokinetik Obat Golongan Statin dengan Golongan Antiretroviral

Literature Review of Pharmacokinetic Interactions of Statin Drugs With Antiretroviral Drugs

Jelly Permatasari¹, Amelia Soyata², Dila Fadhilah³

Program Studi Farmasi, Stikes Harapan Ibu, The Hok, Kota Jambi, Indonesia

Korespondensi Penulis: jelly.permatasari@gmail.com; ameliasoyata97@gmail.com;

dila19980707@gmail.com

Abstrak

Interaksi obat adalah situasi dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, yaitu meningkatkan atau menurunkan efeknya, atau menghasilkan efek baru yang tidak diinginkan atau direncanakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana interaksi farmakokinetik obat golongan statin dengan golongan antiretroviral. Penelitian ini merupakan studi literature. Hasil dari penelitian ini dengan 4 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa obat golongan statin yang berinteraksi dengan obat antiretroviral, efek dari interaksi yang terjadi yaitu dapat terjadi peningkatan ataupun penurunan nilai AUC maupun Cmax. Adanya peningkatan kadar ini dapat menyebabkan toksisitas dan ketika terjadinya penurunan dapat mengakibatkan tidak tercapainya efek terapi, sehingga jika ingin diberikan bersamaan perlu dilakukan penyesuaian dosis.

Kata Kunci: Interaksi farmakokinetik, Golongan statin, Golongan antiretroviral.

Abstract

A drug interaction is a situation in which a substance affects the activity of a drug, i.e. increases or decreases its effect, or produces a new, unwanted or planned effect. This study aims to determine how the pharmacokinetic interactions of statin drugs with antiretroviral groups. This study is a literature study. The results of this study with 4 articles that meet the inclusion criteria. Based on the results of this study, it can be concluded that for statin drugs that interact with antiretroviral drugs, the effect of the interactions that occur is that there can be an increase or decrease in AUC and Cmax values. An increase in this level can cause toxicity and when a decrease occurs, it can result in not achieving the therapeutic effect, so if you want to give it simultaneously it is necessary to adjust the dose.

Keywords: Pharmacokinetic interactions, statin group, antiretroviral group.

PENDAHULUAN

Interaksi obat adalah situasi dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, yaitu meningkatkan atau menurunkan efeknya, atau menghasilkan efek baru yang tidak diinginkan atau direncanakan. Interaksi dapat terjadi antar obat dengan obat atau antara obat dengan makanan serta obat-obatan herbal. Secara umum, interaksi obat harus dihindari karena kemungkinan hasil yang buruk atau tidak terduga (Ester Muki, 2013). Menurut Hendera & Sri (2018) tingkat keparahan interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu :

- a. Interaksi mayor yaitu memiliki efek besar yang dapat membahayakan nyawa atau mengakibatkan kerusakan permanen.
- b. Interaksi moderate yaitu dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien
- c. Interaksi minor yaitu memiliki efek yang tidak terlalu mengganggu sehingga tidak memerlukan terapi tambahan (Hanutami & Dandan, 2019).

Interaksi obat-obat yang signifikan menyebabkan penggunaan klinis antiretroviral (ARV) menjadi rumit. Beberapa interaksi menguntungkan tetapi beberapa mungkin berbahaya. Karena ini pengetahuan mengenai interaksi obat ARV penting untuk tenaga kesehatan yang bersangkutan (RI, 2006)

HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* sebuah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia. AIDS atau *Acquired Immune Deficiency Syndrome* muncul setelah virus (HIV) menyerang sistem kekebalan tubuh kita selama lima hingga sepuluh tahun atau lebih (Kemiri, 2016). Berdasarkan laporan UNAIDS di tahun 2017, dilaporkan bahwa secara global terjadi peningkatan jumlah kasus HIV dari 28,9 juta orang di tahun 2000 menjadi 37,7 juta orang di tahun 2016. Tahap paling lanjut dari infeksi HIV adalah *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), yang memakan waktu 2 sampai 15 tahun untuk berkembang tergantung pada individu (Ani, Ida, L, 2019). Salah satunya pengobatan dengan antiretroviral (ARV) yang menjadi kebutuhan mutlak untuk menangani HIV/AIDS. Golongan NNRTI yang banyak direkomendasikan oleh sebagian besar pedoman terapi internasional adalah efavirenz dan nevirapine karena memenuhi persyaratan uji klinis dan memiliki efikasi lebih baik dibandingkan golongan PI (Hammer, 2008).

Terapi untuk HIV yang lebih banyak digunakan untuk pengobatan infeksi HIV yaitu biasanya menggunakan pengobatan dengan antiretroviral (ARV). Salah satu contoh dari obat golongan antiretroviral (ARV) yaitu Efavirenz. Efavirenz telah terbukti menurunkan AUC atorvastatin sebesar 43% dan simvastatin sebesar 58%, menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi dari atorvastatin dan simvastatin mungkin diperlukan untuk mengurangi kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) secara efektif pada pasien yang menggunakan efavirenz (Aberg, 2009). Jika seorang pasien mengidap penyakit HIV/AIDS dan memiliki LDL yang tinggi, maka pasien tersebut harus mengkonsumsi obat-obatan HIV dan antikolestrol. Hal ini memungkinkan terjadinya sebuah interaksi obat antara obat HIV/AIDS dan obat antikolestrol. Salah satunya adalah interaksi farmakokinetik, secara umum interaksi farmakokinetik terjadi jika nilai normal pada Cmax, Tmax dan AUC berubah (Qiu, 2009).

Namun sampai saat ini belum ada penelitian terkait hal tersebut. Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui secara mendalam terkait interaksi farmakokinetik obat golongan statin dengan golongan antiretroviral.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi literatur, yaitu literatur yang terindeks pada Medline melalui portal PubMed, dan Elsevier. Literatur yang digunakan berupa artikel atau jurnal yang menunjukkan adanya interaksi farmakokinetik obat golongan statin dengan golongan antiretroviral. Populasi. Semua artikel atau jurnal internasional yang mencakup penelitian obat terhadap pasien atau relawan sehat yang terupload sejak tahun 2000 dan terindeks pada medline melalui portal PubMed dan Elsevier.

1. Sampel

Sampel yang digunakan merupakan artikel yang menunjukkan adanya interaksi farmakokinetik obat golongan statin dengan golongan antiretroviral.

a. Kriteria Inklusi meliputi :

1. Artikel atau jurnal yang menunjukkan adanya interaksi farmakokinetik obat golongan statin dengan golongan antiretroviral
2. Nilai interaksi farmakokinetik berupa nilai parameter AUC, Cmax, Tmax, dan T_{1/2}

b. Kriteria Eksklusi meliputi :

1. Studi tidak akan membahas interaksi farmakokinetik obat golongan lainnya kecuali golongan statin dengan golongan antiretroviral.
2. Studi tidak akan membahas mengenai data dengan menggunakan sampel hewan uji atau *in vivo*

c. Tipe Studi meliputi :

Studi *randomized control trial* (RCT), longitudinal, kasus pembandingan, *cross section* (potong-lintang), seri-kasus dan *systematic literature review* (SLR), experimental.

2. Pengelolaan dan Analisis Data

Data artikel yang didapatkan dijadikan sebagai data dasar dan dimasukkan kedalam tabel lembar kerja, kemudian data dianalisa secara kualitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

N	Referensi	Obat (Dosis)	Nilai Parameter Farmakokinetik Statin				Keterangan	Mekanisme
			AUC (µg.h. ml ⁻¹)	Cmax (µg.m l ⁻¹)	Tmax (Jam)	T _{1/2} (Jam)		
1	Gerber, et al.,	-Sim 40 mg Sim 40 mg + EFV 600 mg	36,48 14,46	3,52 1,63	- -	- -	Efavirenz mengind	

	(2005)	-ATR 10 mg	11,20	0,78	-	-		uksi CYP3A4
		ATR 10 mg + EFV 600 mg	6,56	0,79	-	-	↓ AUC. ↓Cmax	
		-PRA 40 mg	96,32	28,40	-	-		
		PRA 40 mg + EFV 600 mg	42,65	14,78	-	-		
2	Carlo s, et al., (2014)	-PITA 2 mg	62,8	24	0,5	-		Efavirenz dan Darunavi r induksi CYP3A4
		PITA 2 mg + DRV	56,9	23,2	0,5	-	↓AUC, ↓Cmax Tmax (Stabil)	
		-PITA 2 mg	85,3	15,6	-	-		
		PITA 2 mg + EFV 600 mg	76	18,8	-	-		
3.	Hsyu, et al., (2001)	-ATR 10 mg	77	7,4	5,0	-		Pengham batan CYP3A4 oleh nelfinavir
		ATR 10 mg + NELF	1,34	16,4	5,0	-	↑AUC ↑Cmax Tmax (Stabil)	
		-SIM 40 mg	42	7,4	3,0	-		
		SIM 40 mg + NELF	255	45,7	4,0	-		
4.	Mare n Blon k, et al., (2014)	-ATR 20 mg	104,0	15,79	0,75	-		Raltegrav irimduksi CYP3A4
		ATR 20 mg+ RAL 400 mg	102,3	16,12	0,5	-	↓ AUC ↑Cmax ↓ Tmax	

Tabel. Data Parameter Farmakoknetik

Berdasarkan tabel penelitian dari (Gerber, et al ., 2005), terdapat penurunan kadar simvastatin 40 mg ketika diberikan bersama dengan efavirenz pada dosis 600 mg. Penurunan

kadar (AUC) dari Simvastatin yang awalnya $36,48 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ turun menjadi $14,46 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$, selain AUC penurunan signifikan juga terjadi pada nilai C_{max} simvastatin yang awalnya $3,52 \mu\text{g.ml}^{-1}$ menurun menjadi $1,63 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Penurunan nilai farmakokinetik dari simvastatin ini kemungkinan disebabkan oleh terinduksinya enzim CYP3A4 oleh efavirenz (Haripersad, et al., 2004), enzim ini merupakan enzim *monooksigenase* yang mengkatalis reaksi-reaksi metabolisme obat serta sintesis kolesterol, steroid dan jenis lipid lainnya. Efavirenz menginduksi metabolisme dari simvastatin sehingga kadar simvastatin menjadi menurun dan banyak penghambat *reductase hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA)* dimetabolisme terutama melalui CYP3A4. Pemberian efavirenz secara bersamaan menghasilkan penurunan median konsentrasi asam simvastatin sebesar 58%, menunjukkan potensi interaksi yang penting secara klinis. Efavirenz mengurangi konsentrasi atorvastatin aktif dengan median 34% dan konsentrasi pravastatin dengan median 40%. Pada penelitian sebelumnya interaksi serupa terjadi dengan nevirapine, NNRTI juga terbukti menginduksi CYP3A4. (Gerber et al., 2005). Sehingga pemberian bersama efavirenz 600 mg dengan simvastatin 40 mg tidak ada efek samping jangka pendek yang signifikan jika diminum secara bersamaan. (Gerber et al., 2005).

A. Simvastatin dengan Nelfinavir

Pada penelitian Hsyu, et al., (2001) pemberian simvastatin 40 mg dengan nelfinavir, terjadi peningkatan kadar (AUC) pada simvastatin yang awalnya $42 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ naik menjadi $255 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$, Selain AUC peningkatan yang signifikan juga terjadi pada nilai C_{max} simvastatin yang awalnya $7,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ meningkat menjadi $45,7 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Peningkatan nilai farmakokinetik dari simvastatin ini kemungkinan disebabkan terhambatnya enzim CYP3A4 oleh nelfinavir. (Granfors et al., 2006). Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) adalah enzim penting dalam tubuh, terutama ditemukan di hati dan usus. Fungsi enzim CYP3A4 yaitu monooksigenase yang mengkatalisasi banyak reaksi yang terlibat dalam metabolisme obat dan sintesis kolesterol, steroid, dan komponen lipid lainnya. Enzim sitokrom CYP3A4 melakukan bermacam-macam modifikasi pada berbagai ligan, memanfaatkan situs aktifnya yang besar dan kemampuan untuk mengikat lebih dari satu substrat sekaligus untuk melakukan perubahan kimia yang rumit dalam metabolisme senyawa endogen dan eksogen. (Schwab et al., 2013).

1. Atorvastatin

A. Atorvastatin dengan Efavirenz

Pemberian Efavirenz 600 mg dengan Atorvastatin 10 mg dapat menurunkan nilai AUC dari $11,20 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ menjadi $6,56 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$. Akan tetapi selain AUC berbeda halnya dengan C_{max} Atorvastatin yang terjadi peningkatan yang tidak terlalu signifikan yang awalnya $0,78 \mu\text{g.ml}^{-1}$ meningkat menjadi $0,79 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Hal ini kemungkinan terjadi karena adanya penghambatan CYP3A4 oleh efavirenz. (Gerber et al., 2005). Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) adalah enzim penting dalam tubuh, terutama ditemukan di hati dan usus. Fungsi enzim CYP3A4 yaitu monooksigenase yang mengkatalisasi banyak reaksi yang terlibat dalam metabolisme obat dan sintesis kolesterol, steroid, dan komponen lipid lainnya. Enzim sitokrom CYP3A4 melakukan bermacam-macam modifikasi pada berbagai ligan, memanfaatkan situs aktifnya yang besar dan kemampuan untuk mengikat lebih dari satu substrat sekaligus untuk melakukan perubahan kimia yang rumit dalam metabolisme senyawa endogen dan eksogen.

(Schwab et al., 2013). Efek samping yang paling umum terjadi yaitu kelelahan, ruam pada kulit, mual, pusing, diare dan sakit kepala.

B. Atorvastatin dengan Raltegravir

Pada penelitian dari Maren Blonk, et al., (2014) pemberian atorvastatin 20 mg dan raltegravir 400 mg, terdapat penurunan kadar (AUC) dari atorvastatin yang awalnya $104,0 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ turun menjadi $102,3 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$, akan tetapi berbeda halnya dengan nilai C_{max} dari atorvastatin terjadi peningkatan yang tidak terlalu signifikan, yang awalnya $15,79 \mu\text{g.ml}^{-1}$ naik menjadi $16,12 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Dan nilai T_{max} yang awalnya 0,75 turun menjadi 0,5. Hal ini dikarenakan raltegravir menginduksi enzim CYP3A4 (Granfors et al., 2006). Pemberian atorvastatin bersama dengan raltegravir tidak mengubah farmakokinetik kedua obat tersebut secara klinis. Kombinasi antara kedua obat ini dapat diberikan dengan aman tanpa penyesuaian dosis.

C. Atorvastatin dengan Nelfinavir

Pemberian Nelfinavir dengan Atorvastatin 10 mg dapat meningkatkan kadar nilai C_{max} , yang awalnya $7,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ naik menjadi $16,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Hal ini kemungkinan terjadinya penghambatan CYP3A4 oleh nelfinavir. (Granfors et al., 2006). Sejumlah penelitian lain menunjukkan bahwa nelfinavir juga dapat menjadi substrat/ penghambat pompa *efflux P-glycoprotein*. Penghambatan *P-glycoprotein* oleh nelfinavir dapat meningkatkan absorpsi dari atorvastatin. (Hsyu et al., 2001). Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) adalah enzim penting dalam tubuh, terutama ditemukan di hati dan usus. Fungsi enzim CYP3A4 yaitu monooksigenase yang mengkatalisasi banyak reaksi yang terlibat dalam metabolisme obat dan sintesis kolesterol, steroid, dan komponen lipid lainnya. Enzim sitokrom CYP3A4 melakukan bermacam-macam modifikasi pada berbagai ligan, memanfaatkan situs aktifnya yang besar dan kemampuan untuk mengikat lebih dari satu substrat sekaligus untuk melakukan perubahan kimia yang rumit dalam metabolisme senyawa endogen dan eksogen. (Schwab et al., 2013). Efek samping yang terjadi yaitu nyeri sendi, sakit tenggorokan, hidung tersumbat dan kembung.

2. Pravastatin

A. Pravastatin dengan Efavirenz

Berdasarkan tabel 4.3 di atas dapat dilihat dari hasil penelitian (Gerber et al., 2005) penggunaan Pravastatin 40 mg yang dikombinasikan dengan Efavirenz 600 mg selama 18 hari dapat menurunkan AUC dari $96,32 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ menjadi $42,65 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$. Dan pada nilai C_{max} Pravastatin 40 mg yang awalnya $28,46 \mu\text{g.ml}^{-1}$ juga menurun menjadi $14,78 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Hal ini terjadi karena efavirenz menginduksi metabolisme dari CYP3A4. (Haripersad, et al., 2004). Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) adalah enzim penting dalam tubuh, terutama ditemukan di hati dan usus. Fungsi enzim CYP3A4 yaitu monooksigenase yang mengkatalisasi banyak reaksi yang terlibat dalam metabolisme obat dan sintesis kolesterol, steroid, dan komponen lipid lainnya. Enzim sitokrom CYP3A4 melakukan bermacam-macam modifikasi pada berbagai ligan, memanfaatkan situs aktifnya yang besar dan kemampuan untuk mengikat lebih dari satu substrat sekaligus untuk melakukan perubahan kimia yang rumit dalam metabolisme senyawa

endogen dan eksogen. (Schwab et al., 2013). Efek samping dari obat pravastatin dengan efavirenz yaitu ruam kulit, nyeri kepala, kelelahan, dan muntah.

3. Pitavastatin

A. Pitavastatin dengan Efavirenz

Berdasarkan tabel 4.3 terdapat penurunan kadar efavirenz 600 mg ketika diberikan bersama dengan pitavastatin 2 mg. Penurunan kadar (AUC) dari pitavastatin yang awalnya $85,3 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ turun menjadi $76 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$, Hal ini dikarenakan efavirenz menginduksi metabolisme dari Pitavastatin sehingga terjadi penurunan median konsentrasi asam Pitavastatin. (Carlos et al., 2014). Selain AUC terjadi peningkatan pada nilai Cmax pitavastatin yang awalnya $15,6 \mu\text{g.ml}^{-1}$ menjadi $18,8 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Tidak ada interaksi farmakokinetik yang signifikan secara klinis antara pitavastatin 2 mg setiap hari dan efavirenz 600 mg setiap hari pada sukarelawan sehat.

B. Pitavastatin dengan Darunavir

Pada pemberian darunavir ketika diberikan bersamaan dengan pitavastatin 2 mg. Penurunan kadar (AUC) dari pitavastatin yang awalnya $62,8 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ turun menjadi $56,9 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$, Selain AUC penurunan juga terjadi pada nilai Cmax pitavastatin 2 yang awalnya $24 \mu\text{g.ml}^{-1}$ turun menjadi $23,2 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Dalam penelitian ini, puncak pitavastatin (Cmax) dan eksposur total (AUC) hanya sedikit berkurang masing-masing sebesar 7% dan 9%, dengan penggunaan bersamaan dari pitavastatin 2 mg dan darunavir 800/100 mg setiap hari. Pemberian bersama pitavastatin tidak mempengaruhi total darunavir dan eksposur puncak (peningkatan <10% dalam AUC dan Cmax). (Immune, et al., 2014). Sebuah studi farmakokinetik sebelumnya pada sukarelawan sehat menunjukkan hasil yang sama ketika pitavastatin 4 mg setiap hari diberikan bersamaan dengan darunavir 800/100 mg dengan penurunan 26% dalam pitavastatin AUC dan minimal atau tidak ada perubahan pada Cmax. Penelitian sebelumnya pada sukarelawan sehat menunjukkan hanya sedikit efek penggunaan lopinavir pada parameter farmakokinetik pitavastatin. AUC Pitavastatin berkurang 20%, dan Cmax tidak terpengaruh dengan penggunaan bersamaan pitavastatin 4 mg sekali sehari dan lopinavir 400/100 mg dua kali sehari. Ketika dikombinasikan dengan atazanavir yang dikuatkan dengan ritonavir, peningkatan pitavastatin sebesar 31%. (Immune, et al., 2014).

KESIMPULAN

kesimpulan pada penelitian ini tidak ada interaksi yang signifikan antara pitavastatin 2 mg setiap hari dan darunavir atau efavirenz. Farmakokinetik pitavastatin serupa selama pemberian bersama dengan darunavir dan efavirenz. Oleh karena itu, penyesuaian dosis statin tidak diperlukan ketika pitavastatin 2 mg diberikan bersamaan dengan efavirenz 600 mg atau darunavir 800/100 mg untuk orang yang terinfeksi HIV yang menggunakan pitavastatin untuk pengelolaan dislipidemia

SARAN

Untuk penelitian selanjutnya, perlu pemahaman lebih lanjut tentang cara menggunakan portal pubmed maupun elsevier dengan menggunakan strategi pencarian dan perlu dilakukan penelitian lain terakut interaksi farmakokinetik antara obat golongan statin dengan obat antiretroviral lainnya dengan subjek uji pasien positif HIV ataupun sukarelawan sehat.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. A. (2009). Lipid Management in Patients Who Have HIV and Are Receiving HIV Therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(1), 207–222.
- Anggriani, Y., Yunihastuti, E., & Dkk. (2019). Perbandingan Penggunaan Efavirenz dan Nevirapine Terhadap Kolesterol LDL Pasien HIV/AIDS. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), 118–123.
- Hanutami, B., & Dandan, K. L. (2019). Identifikasi Potensi Interaksi Antar Obat Pada Resep Umum Di Apotek Kimia Farma 58 Kota Bandung Bulan April 2019. *Farmaka*, 17(April), 57–64.
- Hardianto, D. (2014). Tinjauan Lovastatin Dan Aplikasinya. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 1(1), 38–44.
- Kemendes RI. (2011). *Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral Pada Orang Dewasa*. Jakarta.
- Kemendes RI. (2015). *Peraturan Menteri Kesehatan RI No 87 Tahun 2014 Tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral*. Jakarta.
- Mayangsari, E., Lestari, B., & dkk. (2019). *Farmakoterapi Kardiovaskular*. UB Press
- Puspasari, D., Wisaksana, R., & Dkk. (2018). Gambaran Efek Samping dan Kepatuhan Terapi Antiretroviral pada Pasien HIV di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2015. *Jurnal Sistem Kesehatan*, 3(4), 175–181.
- Rakhmanina, N. Y., & van den Anker, J. N. (2010). Efavirenz in the therapy of HIV infection. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 6(1), 95–103.
- RI, D. (2006). *Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral*.
- Riry & Armen. (2018). Human Immunodeficiency Virus-Acquired Immunodeficiency Syndrome dengan arkoma Kaposi. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7.
- Sentral, O., Kadar, D. A. N., & Darah, K. (2013). Obesitas Sentral Dan Kadar Kolesterol Darah Total. *KESMAS - Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 9(1), 37–43.
- Soegeng Soegijanto. (2016). *Penyakit Tropis dan Infeksi di Indonesia*. Surabaya
- Yoviana S. (2012). *Kolesterol*. Yogyakarta : Pinang Merah Publisher.
- Zamzami, A. J., Waluya, S. B., & dkk. (2018). Pemodelan Matematika dan Analisis Kestabilan Model Penyebaran HIV / AIDS Dengan Treatment. *Unnes Journal of Mathematics*, 7(2),

142–154.

- Poe Hrr Hsyu, Melissa D., & dkk. (2001). Pharmacocinetic Interactions between Nelfinavir and 3- Hydroxy-3- Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Atorvastatin and Simvastatin. *American Society for Microbiology* , 45 (12), 45-50.
- J Acquir Immune Defic Syndr., & dkk. (2014). Lack of Pharmacokinetic Interactions Between Pitavastatin and Efavirenz or Darunavir/Ritonavir. *Hhs Public Access Authors manuscript*. 1-16.
- John G. Gerber., & dkk. (2005). Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Simvastatin, Atorvastati, and Pravastatin. *Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study*, 39 (3),307-312.
- Niresh Hariparsad., & dkk. (2004). Induction of CYP3A4 by Efavirenz in Primary Human Hepatocytes : Comparison With Rifampin and Phenobarbital. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44 (11), 73-81.
- Marika T Granfors., & dkk. (2006). Diffrential Inhibition of Cytochrome P450 3A4, 3A5 and 3A7 by Five Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors in Vitro. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol*.