

The relationship of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) with the incident of cardiovascular disease: is the existing evidence consistent?

Hubungan *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) dengan kejadian penyakit kardiovaskular: konsistenkah bukti yang ada?

Indah Fitriani ^{a,*}, Alan Dharmasaputra ^b, Sally Marshella ^c, Safira Rosiana ^d, Florentina Dewi Pramesuari ^e, Tungki Pratama Umar ^f

^aFaculty of Medicine, Universitas Indonesia, Special Capital Region of Jakarta Province, Indonesia.

^bFaculty of Medicine, Universitas Hang Tuah, Surabaya, East Java Province, Indonesia.

^cFaculty of Medicine, Universitas Atma Jaya, Special Capital Region of Jakarta Province, Indonesia.

^dFaculty of Medicine, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Special Capital Region of Jakarta Province, Indonesia.

^eFaculty of Medicine, Soegijapranata Catholic University, Semarang, Central Java Province, Indonesia.

^fDivision of Surgery and Interventional Science, Faculty of Medical Sciences, University College London, London, UK.

*Corresponding Authors: fitrianiindah32@gmail.com

Abstract


Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) pose ongoing global health challenges. This literature review evaluates the relationship between HIV infection and increased cardiovascular diseases, outlining findings from sixteen observational studies. Key findings involve an elevated risk of hypertension, coronary artery disease, sudden cardiac death, and cardiovascular risk factors among HIV patients. Additionally, antiretroviral therapy (ART) side effects are highlighted, including specific impacts of certain drugs. The gender of HIV/AIDS patients also plays a role in cardiovascular risk profiles. The study details the pathophysiological mechanisms, such as immune activation and inflammation, involved in the heightened cardiovascular risk in individuals with HIV/AIDS. This study underscores the importance of a comprehensive understanding of cardiovascular health impacts on the HIV/AIDS population to guide informed therapeutic choices for preventing cardiovascular status deterioration.

Keywords: HIV, cardiovascular, antiretroviral therapy

Abstrak

Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) merupakan tantangan global yang berkelanjutan di bidang kesehatan. Tinjauan pustaka ini mengevaluasi hubungan antara infeksi HIV dan kejadian penyakit kardiovaskular. Pada tinjauan pustaka yang dilaksanakan menggambarkan hasil dari 16 studi observasional. Temuan utama melibatkan peningkatan risiko hipertensi, penyakit jantung koroner, henti jantung mendadak, dan faktor risiko kardiovaskular umum pada pasien HIV. Selain itu, efek samping dari terapi antiretroviral juga menjadi sorotan, termasuk pengaruh spesifik dari jenis obat tertentu. Jenis kelamin pasien HIV/AIDS juga memainkan peran dalam profil risiko kardiovaskular. Studi ini merinci mekanisme patofisiologis, seperti aktivasi imunitas dan inflamasi, yang terlibat dalam peningkatan risiko kardiovaskular pada individu dengan HIV/AIDS. Telaah literatur ini mempertegas pentingnya pemahaman menyeluruh terhadap dampak kesehatan kardiovaskular pada populasi HIV/AIDS serta memberi gambaran pelaksanaan terapi yang tepat untuk mencegah perburukan status kardiovaskular pasien.

Kata Kunci: HIV/AIDS, penyakit kardiovaskular, terapi antiretroviral



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i4.546>

Article History:
Received: 28/05/2024,
Revised: 19/09/2024,
Accepted: 20/09/2024,
Available Online : 21/10/2024.
QR access this Article


Pendahuluan

Human immunodeficiency virus (HIV) adalah retrovirus berselubung dengan dua salinan genom *ribonucleic acid* (RNA) beruntai tunggal. Pada tahap terakhir, infeksi virus tersebut akan menyebabkan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Infeksi HIV umumnya bersifat asimtomatik pada tahap awal penyakit, walaupun pada sejumlah kasus, dua hingga empat minggu setelah HIV masuk ke dalam tubuh, pasien mungkin mengeluhkan gejala infeksi primer. Setelah itu, terjadilah infeksi HIV kronis yang berkepanjangan, yang dapat berlangsung selama beberapa dekade. AIDS terutama ditandai dengan infeksi oportunistik dan tumor, yang umumnya berakibat fatal jika tidak diobati [1].

HIV/AIDS masih menjadi beban kesehatan global yang besar meskipun sejumlah upaya inisiatif oleh pihak internasional dan lokal telah digaungkan untuk mengatasi pandemi ini [2]. Dari awal temuan penyakit ini, HIV/AIDS telah menyebabkan kematian 40,4 juta jiwa dan penularan terus berlanjut di semua negara secara global, dengan beberapa negara melaporkan tren peningkatan infeksi baru, walau berbagai pendekatan untuk penanganan penularan penyakit ini baik sebelum maupun pasca pajanan terus berkembang [3,4].

Pengobatan HIV/AIDS umumnya menggunakan terapi antiretroviral (*antiretroviral therapy*/ART) dengan luaran yang cukup menjanjikan. Namun, walaupun implementasi ART telah mengurangi kematian terkait AIDS secara bermakna, ART menimbulkan efek samping yang sangat besar. Efek samping tersebut meliputi anemia, hepatotoksik, ruam kulit, peningkatan trigliserida, termasuk masalah kardiovaskular seperti sindroma koroner akut dan hipertensi. Permasalahan kardiovaskular ini sendiri tidak terbatas pada penggunaan ART namun juga dapat dikaitkan dengan dampak penyakit HIV/AIDS itu sendiri [5].

Infeksi HIV meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular yang diperkirakan disebabkan oleh interaksi kompleks antara berbagai faktor. Berbagai penelitian kohort observasional menunjukkan peningkatan angka infark miokard akut (*acute myocardial infarction*/AMI) atau penyakit jantung koroner (PJK) pada pasien terinfeksi HIV dengan peningkatan risiko relatif hingga dua kali lipat. Meskipun faktor risiko kardiovaskular tradisional kemungkinan besar berperan, bukti terbaru menunjukkan bahwa inflamasi dan aktivasi system imun oleh infeksi HIV merupakan mediator penting peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien [6]. Hal ini terjadi bersamaan dengan temuan bahwa komponen ART tertentu juga terlibat dalam peningkatan risiko penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, stroke, intervensi koroner perkutan, dan operasi *bypass* arteri koroner [7]. Masalah ini menjadi semakin kompleks ketika penyakit dasar dan pengobatan bersinergi meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular.

Berdasarkan bahasan yang telah disampaikan serta pentingnya upaya untuk meringkas bukti-bukti yang ada, maka penulis menyampaikan sebuah tinjauan pustaka dengan topik hubungan HIV/AIDS dengan peningkatan penyakit kardiovaskular. Penulis berharap tinjauan ini dapat meningkatkan pengetahuan pembaca mengenai masalah yang kompleks ini serta dapat mendorong upaya terapi yang lebih baik untuk mencegah peningkatan penyakit kardiovaskular pada pasien HIV/AIDS.

Metode Penelitian

Tinjauan pustaka ini menggunakan penelusuran yang didapatkan dari beberapa database seperti Google scholar, Pubmed dan Scopus. Pencarian literatur dilaksanakan dengan menggunakan kombinasi kata kunci "HIV", "AIDS", "kardiovaskular", "CVD", "aterosklerosis", "kardiomiopati", "gagal jantung" "CAD",

“penyakit arteri koroner”, “infark miokard”, “kematian jantung mendadak”, “gagal jantung” dengan pembatasan waktu 5 tahun. Kriteria inklusi pada artikel ini adalah pasien HIV/AIDS dewasa yang didiagnosis oleh dokter/terdata dalam rekam medis, dengan desain studi observasional (kohort, case-control, cross-sectional), eksperimental, *case report/series* dan artikel berbahasa Inggris dengan tahun publikasi 2018-2023. Sementara itu, artikel berupa *editorial*, *letter to editor*, korespondensi, serta tinjauan pustaka (*systematic review* dan *narrative review*) dieksklusikan dari pembahasan. Selain itu, studi yang tidak memiliki *full text* yang tersedia juga dieksklusikan dari tinjauan pustaka ini.

Hasil dan Diskusi

Pasca pencarian pada sejumlah *database* yang telah dideskripsikan, penulis memasukkan 16 literatur yang memenuhi kriteria inklusi yang selanjutnya dianalisis secara kualitatif (narasi). Seluruh studi yang diinklusi menggunakan pendekatan observasional dengan desain kohort (sepuluh studi), *cross-sectional* (empat studi), dan *case-control* (dua studi). Deskripsi literatur-literatur ini tertera pada **Tabel 1**.

Temuan pada tinjauan pustaka yang dilaksanakan menunjukkan hasil bervariasi terkait penyakit HIV/AIDS (dan ART) terhadap kejadian kardiovaskular. Namun demikian, didapati kecenderungan bahwa individu dengan HIV/AIDS memiliki peningkatan kerentanan terhadap penyakit kardiovaskular. Dimulai dari faktor risiko utama, yaitu hipertensi, studi di Haiti menunjukkan peningkatan insidensi hipertensi pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA) yang lebih tinggi dua kali lipat dibandingkan populasi umum [10]. Beberapa studi juga mengevaluasi hubungan antara infeksi HIV dan risiko aterosklerosis. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah aktivasi platelet, disfungsi endotel dan peningkatan inflamasi sistemik dan arteri koroner, yang kemudian meningkatkan marker inflamasi. Di sisi lain, pasien dengan HIV memiliki risiko metabolik terjadinya penyakit kardiovaskular, termasuk dislipidemia, resistensi insulin dan abnormalitas hemostasis glukosa [11,24]. Selain itu, penelitian kohort di Taiwan melaporkan peningkatan insidensi *Coronary Artery Disease* (CAD), *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), henti jantung mendadak, *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG), gagal jantung dan penyakit ginjal kronis pada pasien HIV dengan terapi ART dibandingkan populasi umum tanpa HIV [19].

Studi *Veterans Aging Cohort Study* menunjukkan subjek yang terinfeksi HIV mengalami infark miokard sebanyak 30 kejadian per 10.000 orang per tahun, jauh lebih tinggi dibandingkan yang tidak terinfeksi dengan dua (20 per 10.000) atau satu (7 per 10.000) faktor risiko yang sama (kolesterol total, hipertensi, merokok dan diabetes). Dalam penelitian yang sama, dengan mengeksklusi variabel yang mencetuskan penyakit arteri perifer (*Peripheral Artery Disease/PAD*): lipid, diabetes mellitus, obesitas, kadar hemoglobin; menunjukkan HIV meningkatkan risiko PAD sebanyak 19%. Hal ini menjadi penting, karena HIV pada dasarnya merusak fungsi pembuluh darah dan memicu aterosklerosis sistemik [11,24]. Tingkat kematian akibat henti jantung mendadak juga lebih tinggi pada pasien HIV dengan gagal jantung dibandingkan dengan populasi umum. Lebih jauh, dijelaskan bahwa hal ini diperburuk dengan fraksi ejeksi yang lebih rendah, CD4 yang rendah, dan *viral load* yang lebih tinggi [9].

Dasar mekanisme ini adalah aktivitas *virion* HIV dan partikelnya (GP 120/TAT) yang dapat menstimulasi endotel secara langsung dan meningkatkan permeabilitas endotel, mengakomodasi invasi leukosit ke dinding sel dan menyebabkan terjadi inflamasi vaskular. *Virion* HIV juga dapat menyebabkan disfungsi endotelial, yang menyebabkan adhesi dan agregasi platelet dan aktivasi pembekuan darah dan fibrinolisis, menyebabkan keadaan protrombotik. Akibatnya terjadi vaskulopati, penyempitan pembuluh darah dan oklusi trombotik yang dapat berkembang menjadi CAD [15,19].

Selain pembahasan tentang HIV/AIDS secara langsung, tinjauan pustaka ini juga menyajikan data terkait ART dan kejadian kardiovaskular. Sebagai pembuka, panduan terkini pemilihan regimen obat antiretroviral yang disetujui adalah berupa dua *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) ditambah *non-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor* NNRTI atau *protease inhibitor* (PI) [25]. Terkait dengan kasus kardiovaskular, PI mendapatkan bahasan khusus.

Tabel 1. Hasil pencarian dan analisis literatur

Studi	Desain	Tujuan	Temuan
Alvi, et al. 2018 [8]	Kohort retrospektif	Membandingkan karakteristik struktur jantung dan luarannya pada ODHA dengan gagal jantung yang menerima terapi berbasis PI vs non-PI	Penggunaan PI dihubungkan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular (35% vs 17%; $p < 0.001$) dan re-admisi gagal jantung dalam 1 bulan berikutnya (68% vs 34%; $p < 0.001$) pada semua pasien dengan seluruh tipe gagal jantung.
Alvi, et al. 2019 [9]	Kohort retrospektif	Menentukan insidensi kematian akibat henti jantung mendadak pada ODHA dengan gagal jantung	Kematian akibat henti jantung mendadak lebih tinggi pada ODHA dengan gagal jantung
Batavia, et al. 2018 [10]	Kohort retrospektif	Membandingkan tekanan darah dan kejadian hipertensi ODHA dengan <i>early</i> dan <i>delayed</i> ART di Haiti	<ul style="list-style-type: none"> • ODHA dengan TD sistol > 140 mmHg memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan ODHA TD normal. HR 3.03 (CI 1.39-6.61) • <i>Early</i> dan <i>delayed</i> ART tidak berbeda bermakna terkait kejadian hipertensi
Beckman, et al. 2018 [11]	Kohort prospektif	Menganalisis efek HIV terhadap risiko terjadinya PAD pada VACS	<ul style="list-style-type: none"> • Subjek dengan HIV memiliki peningkatan risiko kejadian PAD dibandingkan dengan non HIV (HR, 1,19; 95% CI, 1,13–1,25). Risiko ini paling tinggi di pada subjek dengan <i>viral load</i> HIV > 500 kopi/mL (HR, 1,51; 95% CI, 1,38–1,65) dan jumlah CD4 < 200 sel/mm³ (HR, 1,91; 95% CI, 1,71 –2,13). • Subjek HIV+ dengan jumlah CD4 ≥ 500 sel/mm³ tidak mengalami peningkatan risiko PAD (HR, 1,03; 95% CI, 0,96–1,11).
Castillo, et al. 2021 [12]	Kohort retrospektif	Menilai hubungan antara ketidakpatuhan konsumsi ART dan risiko CVD	ODHA yang tidak mengkonsumsi ART ≥ 1 dosis dalam 1 bulan terakhir, menunjukkan peningkatan, tidak bermakna secara statistik terhadap kejadian risiko kardiovaskular (HR 1.23; 95% CI, 0.85-1.79; $P = 0.28$)
Costagliola, et al. 2020 [13]	<i>Case-control</i>	Menilai hubungan paparan atazanavir atau darunavir dan risiko MI	Paparan Atazanavir atau Darunavir tidak berhubungan dengan risiko MI
Foldyna, et al. 2018 [14]	<i>Cross-sectional</i>	Membandingkan prevalensi plak aterosklerosis pada wanita dan pria ODHA dalam ART	Wanita yang terinfeksi HIV memiliki prevalensi lebih rendah terhadap terbentuknya plak aterosklerosis koroner yang subklinis (35% vs 62%, $p = 0.003$) dan jumlah segmen dengan plak yang lebih sedikit ($p=0.01$) dibandingkan dengan pria yang terinfeksi HIV.
Fourie, et al. 2020 [15]	<i>Case-control</i>	Menilai apakah HIV dan ART berkaitan dengan penanda risiko kardiovaskular dan perubahan struktur dan fungsi vaskular	ODHA yang sedang menjalani ART tidak memiliki fungsi dan struktur endotel dan vaskular yang lebih buruk dibandingkan dengan non HIV

Knudsen, et al. 2018 [16]	<i>Cross-sectional</i>	Membandingkan MFR pada wanita dan pria HIV	Wanita dengan HIV memiliki MFR lebih rendah dibandingkan laki-laki dengan HIV ($p=0.003$) dan > 45% wanita yang memiliki penurunan MFR menunjukkan disfungsi mikrovaskular jantung (vs. 24% pada laki-laki, $p=0.003$). Konsentrasi IgG CMV berbanding terbalik dengan MFR pada wanita dengan HIV namun tidak pada pria
Kolossvary, et al. 2021 [17]	Kohort prospektif	Menentukan hubungan antara HIV dengan progresi CAD pada <i>African American</i>	Infeksi HIV tidak secara langsung berkaitan dengan CAD. Meskipun demikian, infeksi HIV dapat secara tidak langsung meningkatkan perkembangan CAD sebagai faktor risiko dalam percepatan terjadinya CAD
Kovari, et al 2020 [18]	Kohort prospektif	Menilai hubungan antara ART dan prevalensi CAD subklinis	Peningkatan risiko plak nonkalsifikasi/campuran hanya ditemukan pada ODHA yang mengkonsumsi abacavir. Emtricitabine berhubungan negatif dengan plak nonkalsifikasi/campuran, sedangkan Tenofovir disoproxil fumarate dan Efavirenz masing-masing tidak berhubungan dengan semua jenis plak.
Lai, et al. 2018 [19]	Kohort retrospektif	Menentukan insiden terjadinya CVD pada pasien dengan HIV dengan penggunaan ART di Taiwan	Dibandingkan populasi umum, SIRs (95% CI) lebih tinggi terjadinya CAD (1,11 (1,04-1,19)), PCI (1,32 (1,18-1,47)), CABG (1,47 (1,29-1,66)), serangan jantung (3,01(2,39-3,73)), gagal jantung (1,5 (1,31- 1,70)) dan penyakit ginjal kronis (1,95(1,81-2,1)), tetapi lebih rendah untuk insiden atrial fibrilasi (0.53(0.37-0,73))
Oliveira, et al. 2018 [20]	Kohort retrospektif	Menilai pengaruh ART terhadap perkembangan klinis CVD pada kelompok tanpa komorbid (S1), hipertensi arteri (S2), kelainan lipid (S3), hipertensi dan kelainan lipid (S4) dan kejadian kardiovaskular utama (stroke, penyakit arteri koroner, thrombosis atau kematian (S5)	Penggunaan obat antiretroviral tertentu (abacavir, didanosine, ritonavir, lopinavir, amprenavir dan fosamprenavir) dalam jangka waktu lama meningkatkan risiko transisi langsung (S1 ke S5) ke kejadian kardiovaskular utama (HR=5.29, CI 1.16–24.05).
Policarpo, et al. 2019 [21]	<i>Cross-sectional</i>	Menilai risiko CVD pada pasien dengan HIV	Terdapat tingkat risiko kardiovaskular yang tinggi, terutama pada pasien yang memakai ART.
Ryom, et al. 2018 [22]	Kohort prospektif	Menentukan insidensi CVD pada ODHA dengan pemberian terapi kontemporer <i>multicenter</i>	Penggunaan <i>ritonavir-boosted darunavir</i> dikaitkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular (IR 1,59; 95% CI 1.33-1,91 per 5 tahun penggunaan), namun tidak dengan penggunaan <i>ritonavir-booster atazanavir</i> (IR 1,03; 0,9-1,18)
Vos, et al. 2020 [23]	<i>Cross-sectional</i>	Menilai risiko CVD pada ODHA dan penggunaan ART	<ul style="list-style-type: none"> • ODHA memiliki risiko CVD yang lebih rendah dibandingkan non-ODHA, namun memiliki level CRP yang lebih tinggi. • HIV tidak berhubungan dengan peningkatan CCA-IMT, namun ART meningkatkan CCA-IMT pada usia >30 tahun dan efek ini meningkat seiring usia

Singkatan: ART = *Antiretroviral therapy*, CABG = *Coronary artery bypass graft surgery*, CAD = *Coronary artery disease*, CCA-IMT = *Carotid Artery Intima-Media Thickness*, CI = *Confidence interval*, CMV = *Cytomegalovirus*, CVD = *Cardiovascular disease*, HIV = *Human immunodeficiency virus*, HR = *Hazard ratio*, IgG = *Immunoglobulin G*, IR = *Incidence Ratio*, MFR = *Myocardial Flow Rate*, MI = *Myocardial infarction*, ODHA = *Orang dengan HIV/AIDS*, PAD = *Peripheral artery disease*, PCI = *Percutaneous coronary interoention*, PI = *Protease inhibitor*, SIR = *Standardized Incidence Ratio*, TD = *Tekanan darah*, VACS = *Veterans Aging Cohort Study*

Salah satu jenis PI, yaitu Ritonavir bekerja untuk mencegah pembelahan prekursor poliprotein virus menjadi matur serta dimetabolisme terutama di hepar melalui enzim sitokrom P450 CYP3A4 dan CYP3A5. Ritonavir sendiri adalah inhibitor poten terhadap CYP 3A4, sehingga untuk tatalaksana HIV/AIDS, obat ini digunakan dalam kombinasi berupa Ritonavir-*boosted* Lopinavir yang dikenal dengan LPV/r [26]. PI diketahui memiliki efek samping yang sangat luas, mulai dari efek samping umum seperti mual, muntah, diare, penurunan nafsu makan, sensasi kebas di area mulur (*circumoral parasthesia*), gangguan enzim hepar, perdarahan menstruasi berlebihan, serta efek samping yang terkait dengan faktor risiko kardiovaskular seperti gangguan toleransi glukosa dan sindrom lipodistrofi (akumulasi berlebihan lemak sentral dan perifer) yang terkait dislipidemia [27]. Selain itu, penggunaan PI juga menunjukkan adanya peningkatan gangguan kardiovaskular dengan adanya peningkatan risiko AMI dan kejadian sindrom koroner lain melalui mekanisme terkait abnormalitas lipid dan diabetes. Proses di atas menimbulkan ketidakseimbangan metabolik dan memicu terjadinya stress inflamasi pada miokardium secara kronik, mendorong terjadinya disfungsi jantung dan telah dibuktikan pada sejumlah studi [20,22,26]. Namun demikian, hal ini bukan menjadi suatu temuan universal karena suatu studi menunjukkan bahwa paparan PI berupa Atazanavir atau Darunavir tidak berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard [13].

Selain bahasan di atas, penulis juga mendapati temuan bahwa jenis kelamin pasien HIV juga dapat memiliki faktor terjadinya kejadian penyakit kardiovaskular, walaupun temuan ini tidak konsisten. Penelitian oleh Policarpo, et al mendapati bahwa kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL-C) pada pasien HIV perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (58 ± 16.7 mg/dl vs 47.5 ± 13.3 mg/dl). Namun demikian, walaupun ditemukan fenomena tersebut, yang mengimplikasikan bahwa pasien perempuan HIV memiliki faktor protektif dari HDL-C yang lebih tinggi dibandingkan pasien HIV laki-laki, tidak dijumpai adanya perbedaan bermakna kejadian kardiovaskular pada kedua kelompok. Pada penelitian tersebut juga ditemukan bahwa tekanan darah sistolik lebih tinggi pada pasien HIV laki-laki dibandingkan pasien perempuan [28]. Terkait pembentukan plak aterosklerosis sebagai faktor risiko dasar kejadian kardiovaskular, didapatkan bahwa prevalensi terjadinya plak aterosklerotik arteri koroner lebih rendah pada pasien HIV perempuan dibandingkan laki-laki (35% vs. 62%, $P = 0.003$). Perempuan penderita HIV/AIDS yang sudah mendapatkan ART pun memiliki prevalensi plak vaskuler yang mengalami *remodelling* yang lebih rendah dibandingkan laki-laki dengan HIV/AIDS (25% vs. 51%, $P = 0.003$) [14].

Sebuah studi menyatakan bahwa terdapat peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada perempuan dengan HIV karena gangguan pada fungsi mikrovaskular jantung. *Myocardial flow reserve* (MFR) merupakan suatu penanda fungsi mikrovaskular tersebut dan memiliki faktor prediktif yang tinggi untuk terjadinya kejadian kardiovaskular di masa depan [29]. Pada literatur yang didapatkan, perempuan memiliki MFR yang lebih rendah daripada laki-laki (2.17 ± 0.11 vs 2.61 ± 0.13 ; $P = .014$) dengan HIV/AIDS. Maka dari itu, pasien HIV/AIDS perempuan menunjukkan tingkat disfungsi mikrovaskular jantung yang lebih tinggi dibandingkan pasien laki-laki [16]. Penelitian lain oleh Foldyna, et al juga menyatakan bahwa risiko terjadinya penyakit kardiovaskular yaitu infark miokard lebih tinggi pada pasien HIV perempuan daripada laki-laki [14]. Penelitian lain menyatakan hasil yang berbeda, yaitu pasien HIV laki-laki lebih memiliki risiko tinggi, seperti pada penelitian oleh Lai, et al yang menyatakan bahwa pasien HIV laki-laki berisiko tinggi terjadinya kejadian kardiovaskular, antara lain: penyakit arteri koroner (*Standardised incidence rate/SIR* = 1.10, 95% CI 1.02–1.18), PCI (*SIR* = 1.37, 95% CI 1.23–1.53), *coronary artery bypass surgery* (*SIR* = 1.50, 95% CI 1.31–1.70), SCD (*SIR* = 2.84, 95% CI 2.23–3.56), dan HF (*SIR* = 1.41, 95% CI 1.22–1.62). Namun, laki-laki dengan HIV/AIDS memiliki risiko yang lebih rendah untuk terjadinya *atrial fibrillation* dibandingkan perempuan (*SIR* = 0.48, 95% CI 0.33–0.69) [19].

Terkait kejadian kardiovaskular, penelitian menunjukkan bahwa HIV dapat meningkatkan kejadian henti jantung mendadak pada pasien HIV perempuan dibandingkan perempuan non-HIV (18 vs. 5%, $p < 0.001$). Sedangkan antar jenis kelamin didapatkan adanya penurunan risiko terjadinya henti jantung mendadak pada perempuan HIV dengan gagal jantung dibandingkan laki-laki HIV, walaupun temuan tersebut tidak bermakna secara statistik (18% vs. 25%, $p = 0.13$) [9]. Bila dilihat dari mortalitas (kematian) pasien akibat kardiovaskular, penelitian oleh Alvi et al menyatakan bahwa tidak ada hubungan signifikan mengenai mortalitas karena kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien HIV, pasien HIV dengan *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), maupun pasien HIV dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) antara pasien berjenis kelamin perempuan atau laki-laki [8]. Hal ini merupakan temuan menarik yang perlu diteliti lebih lanjut karena berbagai variasi dari temuan berbagai penelitian yang didapatkan.

Usia merupakan salah satu faktor yang dapat berkaitan dengan risiko terjadinya kejadian penyakit kardiovaskular pada penderita HIV/AIDS. Usia meningkatkan risiko terjadinya kejadian kardiovaskular bila didapatkan adanya abnormalitas kadar lipid [20]. Namun demikian, faktor risiko berupa penurunan MFR tidak memiliki hubungan bermakna dengan usia pasien [16]. Oliveira, et al dalam penelitiannya menyatakan bahwa usia juga dapat meningkatkan risiko progresivitas kejadian kardiovaskular sebesar 7% setiap tahunnya [20]. Pasien HIV/AIDS yang berusia lebih tua (lebih dari 40 tahun) memiliki risiko lebih tinggi terjadinya kejadian kardiovaskular dibandingkan pasien yang lebih muda [28]. Penelitian lain oleh Beckman, et al juga menunjukkan bahwa pasien HIV yang berusia lebih tua meningkatkan *hazard* insidensi kejadian PAD [11]. Namun, hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian oleh Alvi et al yang menyatakan bahwa usia pasien HIV tidak menunjukkan adanya hubungan dengan *outcome* mortalitas kejadian CV [8].

Pasien HIV kerap kali diasosiasikan dengan penggunaan kokain. Penggunaan kokain pada pasien HIV meningkatkan skor Agatston yang digunakan untuk mengukur faktor risiko kejadian HIV sebesar 4.05 unit. Selain itu, konsumsi kokain juga dapat meningkatkan pembentukan plak koroner. Progresivitas tahunan CAD meningkat pada pasien HIV pengguna kokain [17].

Mekanisme HIV memengaruhi kejadian kardiovaskular dapat melalui banyak jalur yang melibatkan sejumlah sistem organ di tubuh manusia. Mekanisme ini dimediasi oleh efek proinflamasi dari protein virus HIV, penurunan sel T CD4+, peningkatan permeabilitas usus, translokasi mikroba, dan perubahan metabolisme kolesterol [30]. Biomarker inflamasi kronis, aktivasi monosit, dan koagulasi yang terganggu meningkat pada individu yang hidup dengan HIV dibandingkan dengan mereka yang tidak terinfeksi HIV [31]. Penurunan sel CD4+ T di antara individu dengan HIV dikaitkan dengan peningkatan risiko serangan jantung akut, gagal jantung, penyakit arteri perifer, dan stroke iskemik. Kelemahan kekebalan adaptif dapat mengarah pada infeksi oportunistik, yang pada gilirannya memicu respons inflamasi yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular [32]. Banyak dari biomarker ini terkait dengan aterosclerosis, proses inflamasi yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular aterosklerotik seperti serangan jantung. Penting untuk dicatat bahwa perbedaan berdasarkan jenis kelamin dalam respons terhadap infeksi HIV akut dapat bertahan hingga infeksi kronis, yang mungkin mengakibatkan peningkatan aktivasi sistem kekebalan pada wanita dibandingkan pria [33]. Studi juga menunjukkan bahwa HIV itu sendiri dapat menyebabkan kardiomiopati melalui infeksi langsung pada sel-sel jantung [34]. Selain itu, penurunan sel CD4+ T di usus akibat infeksi HIV merusak lapisan usus dan meningkatkan permeabilitasnya terhadap produk translokasi mikroba. Proses ini menyebabkan aktivasi dan inflamasi sistem imun secara kronis [35]. Infeksi HIV juga terkait dengan perubahan metabolisme kolesterol yang dapat meningkatkan profil lipid dan kolesterol yang aterogenik [36]. Di dalam sistem saraf pusat, HIV dapat memengaruhi penghalang darah-otak melalui monosit yang terinfeksi, yang rutin mengawasi otak dari sirkulasi perifer [37]. Dalam kompartemen otak yang tertutup, HIV dapat menginfeksi makrofag perivaskular, mikroglia, dan jaringan penopang pembuluh darah, dan membentuk reservoir. *Microenvironment* dari sel-sel yang terinfeksi HIV ini dapat meningkatkan mediator inflamasi dan berkontribusi pada disfungsi endotel dan remodeling dinding pembuluh darah. Meskipun mekanisme di otak berbeda dari situasi pada organ perifer masih belum jelas, tetapi fenotip stroke klinis menunjukkan bahwa perbedaan tersebut nyata [38].

Kesimpulan dan Saran

Tinjauan pustaka ini menunjukkan adanya sejumlah bukti terkait hubungan antara penyakit HIV/AIDS, penggunaan ART, dan penyakit kardiovaskular, terutama terkait hipertensi, penyakit jantung koroner, maupun henti jantung mendadak. Namun demikian, temuan tersebut masih bersifat tidak konsisten karena adanya temuan kontradiktif baik terkait munculnya faktor risiko kardiovaskular maupun kejadian kardiovaskular itu sendiri.

Tulisan ini juga menunjukkan bahwa perhatian khusus harus diberikan terhadap manajemen risiko kardiovaskular pada individu dengan HIV/AIDS. Saran praktis melibatkan pendekatan holistik dalam perawatan pasien HIV/AIDS, dengan memasukkan pemantauan kesehatan kardiovaskular sebagai bagian integral dari manajemen penyakit mereka. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami peran jenis kelamin dalam profil risiko kardiovaskular HIV menggarisbawahi kebutuhan untuk pengembangan pendekatan yang disesuaikan gender. Pentingnya integrasi aspek kesehatan kardiovaskular dalam perawatan HIV/AIDS tidak hanya meningkatkan kualitas hidup pasien tetapi juga memberikan

landasan untuk panduan klinis yang lebih efektif dan holistik dalam mengatasi tantangan kesehatan yang kompleks ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan.

Referensi

- [1] Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>.
- [2] Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health* 2021;11:296–301. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.210621.001>.
- [3] World Health Organization. HIV and AIDS 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed October 1, 2023).
- [4] Umar TP. Intravaginal ring as human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) prevention. *Br Stud Dr J* 2022;6:59–69. <https://doi.org/10.18573/bsdj.221>.
- [5] Rather ZA, Chowta MN, Raju GJKP, Mubeen F. Evaluation of the adverse reactions of antiretroviral drug regimens in a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2013;45:145–8. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.108294>.
- [6] Triant VA. Cardiovascular Disease and HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013;10:199–206. <https://doi.org/10.1007/s11904-013-0168-6>.
- [7] Desai M, Joyce V, Bendavid E, Olshen RA, Hlatky M, Chow A, et al. Risk of cardiovascular events associated with current exposure to HIV antiretroviral therapies in a US veteran population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;61:445–52. <https://doi.org/10.1093/cid/civ316>.
- [8] Alvi RM, Neilan AM, Tariq N. Protease Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients With HIV and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:518–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.083>.
- [9] Alvi RM, Neilan AM, Tariq N. The Risk for Sudden Cardiac Death Among Patients Living With Heart Failure and Human Immunodeficiency Virus. *JACC Heart Fail* 2019;7:759–67. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.025>.
- [10] Batavia AS, Severe P, Lee MH, Apollon A, Zhu YS, Dupnik KM, et al. Blood pressure and mortality in a prospective cohort of HIV-infected adults in Port-au-Prince, Haiti. *J Hypertens* 2018;36:1533. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001723>.
- [11] Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, et al. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018;138:255–65. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032647>.
- [12] Castillo-Mancilla JR, Cavassini M, Schneider MP, Furrer H, Calmy A, Battegay M, et al. Association of Incomplete Adherence to Antiretroviral Therapy With Cardiovascular Events and Mortality in Virologically Suppressed Persons With HIV: The Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab032. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab032>.
- [13] Costagliola D, Potard V, Lang S, de Castro N, Cotte L, Duval X, et al. Is the Risk of Myocardial Infarction in People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Associated With Atazanavir or Darunavir? A Nested Case-Control Study Within the French Hospital Database on HIV. *J Infect Dis* 2020;221:516–22. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz481>.
- [14] Foldyna B, Fourman LT, Lu MT, Mueller ME, Szilveszter B, Neilan TG, et al. Sex Differences in Subclinical Coronary Atherosclerotic Plaque Among Individuals with HIV on Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2018;78:421–8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001686>.
- [15] Fourie CMT, Botha-Le Roux S, Smith W, Schutte AE, Breet Y, Mels CMC, et al. Vascular function and cardiovascular risk in a HIV infected and HIV free cohort of African ancestry: baseline profile, rationale and methods of the longitudinal EndoAfrica-NWU study. *BMC Infect Dis* 2020;20:473. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05173-6>.
- [16] Knudsen A, Thorsteinsson K, Christensen TE, Hasbak P, Ripa RS, Panum I, et al. Cardiac Microvascular Dysfunction in Women Living With HIV Is Associated With Cytomegalovirus Immunoglobulin G. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy205. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy205>.
- [17] Kolossvary M, Celentano D, Gerstenblith G, Bluemke DA, Mandler RN, Fishman EK, et al. HIV indirectly accelerates coronary artery disease by promoting the effects of risk factors: longitudinal observational study. *Sci Rep* 2021;11:23110. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02556-w>.
- [18] Kovari H, Calmy A, Doco-Lecompte T, Nkoulou R, Marzel A, Weber R, et al. Antiretroviral Drugs Associated With Subclinical Coronary Artery Disease in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020;70:884–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz283>.

- [19] Lai Y-J, Chen Y-Y, Huang H-H, Ko M-C, Chen C-C, Yen Y-F. Incidence of cardiovascular diseases in a nationwide HIV/AIDS patient cohort in Taiwan from 2000 to 2014. *Epidemiol Infect* 2018;146:2066–71. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002339>.
- [20] Oliveira R, Shimakura S, Campos D, Hökerberg Y, Victoriano F, Ribeiro S, et al. Effects of antiretroviral treatment and nadir CD4 count in progression to cardiovascular events and related comorbidities in a HIV Brazilian cohort: a multi-stage approach. *AIDS Care* 2018;30:551–9. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1391984>.
- [21] Policarpo S, Rodrigues T, Moreira AC, Valadas E. Cardiovascular risk in HIV-infected individuals: A comparison of three risk prediction algorithms. *Rev Port Cardiol* 2019;38:463–70. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.08.002>.
- [22] Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e291–300. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30043-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30043-2).
- [23] Vos AG, Barth RE, Klipstein-Grobusch K, Tempelman HA, Devillé WLJ, Dodd C, et al. Cardiovascular Disease Burden in Rural Africa: Does HIV and Antiretroviral Treatment Play a Role? *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2020;9:e013466. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013466>.
- [24] Anne-Lise P, Chang C-CH, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. Human immunodeficiency virus infection, cardiovascular risk factor profile and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2015;68:209–16. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000419>.
- [25] Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2023;329:63–84. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22246>.
- [26] Reyskens KMSE, Essop MF. HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: A central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin–proteasome system. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* 2014;1842:256–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.11.019>.
- [27] Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS* 2015;7:95–104. <https://doi.org/10.2147/HIV.S79956>.
- [28] Policarpo S, Rodrigues T, Moreira AC, Valadas E. Cardiovascular risk in HIV-infected individuals: A comparison of three risk prediction algorithms. *Rev Port Cardiol* 2019;38:463–70. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.08.002>.
- [29] Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:206–18. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.04.10>.
- [30] So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV* 2020;7:e279–93. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9).
- [31] Neuhaus J, Jacobs, Jr DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J Infect Dis* 2010;201:1788–95. <https://doi.org/10.1086/652749>.
- [32] Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G, THE GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO CARDIOLOGICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA AIDS INVESTIGATORS4. Cardiac Involvement in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Multicenter Clinical-Pathological Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14:1071–7. <https://doi.org/10.1089/aid.1998.14.1071>.
- [33] Abelman RA, Mugo BM, Zanni MV. Conceptualizing the Risks of Coronary Heart Disease and Heart Failure Among People Aging with HIV: Sex-Specific Considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019;21:41. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0744-1>.
- [34] Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol* 1990;66:203–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90589-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90589-5).
- [35] Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365–71. <https://doi.org/10.1038/nm1511>.
- [36] Riddler SA. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA* 2003;289:2978. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2978>.
- [37] Veenstra M, León-Rivera R, Li M, Gama L, Clements JE, Berman JW. Mechanisms of CNS Viral Seeding by HIV + CD14 + CD16 + Monocytes: Establishment and Reseeding of Viral Reservoirs Contributing to HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *mBio* 2017;8:e01280-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01280-17>.
- [38] Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H, Connor MD, Smith C, Lucas S, et al. The Role of Human Immunodeficiency Virus-Associated Vasculopathy in the Etiology of Stroke. *J Infect Dis* 2017;216:545–53. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix340>.