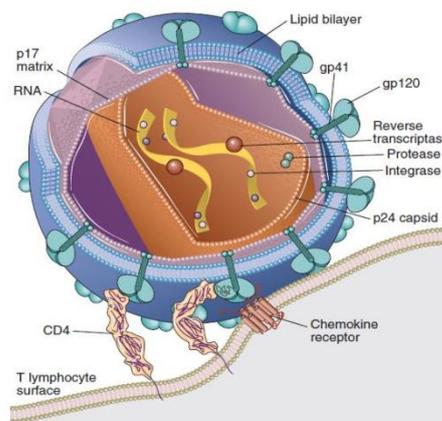


## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan teoritis

#### 1. *Human immunodeficiency* (HIV)

*Human immunodeficiency* (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia, terutama sel CD4 atau sel T-helper. Virus HIV menyerang sel CD4 dan mengubahnya menjadi tempat untuk perkembangbiakan virus HIV baru, kemudian merusaknya sehingga tidak dapat digunakan kembali (Rohan, dkk, 2013). Kumpulan gejala-gejala penyakitnya dikenal sebagai *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), antara lain seperti berat badan terus menurun, sering demam, gejala terkait seperti penyakit infeksi dan kanker, dan pada akhirnya dapat menimbulkan kematian (Chandra, 2013). *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) merupakan tahap akhir dari infeksi HIV (Irianto, 2014).



**Gambar 2.1** Struktur Human Immunodeficiency Virus (HIV I)  
Sumber : Cellular and Molecular Immunology.7th ed. 2012

Secara sederhana sel HIV terdiri dari inti sepasang RNA dan enzim-enzim transkriptase reversi (polimerase), proetase, dan integrase. Virus HIV memiliki kapsid berupa antigen p24, sampul berupa antigen p17 dan tonjolan glikoprotein yaitu gp120 dan gp41 (Widoyono, 2011).

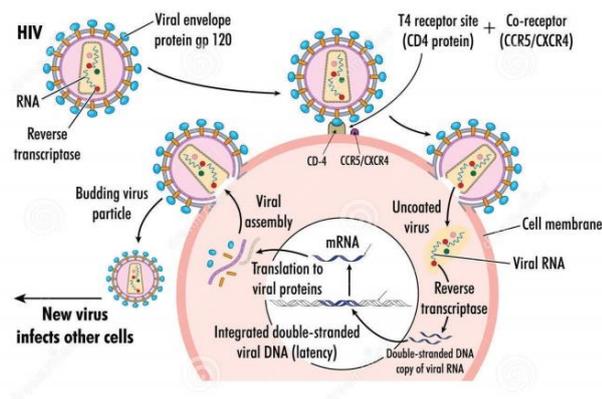
Virus ini termasuk RNA virus genus lentivirus golongan Retrovirus famili Retroviridae. Spesies HIV-1 dan HIV-2 merupakan infeksi HIV pada manusia (Soedarto, 2010). Asam nukleat dari famili retrovirus adalah RNA

yang mampu membentuk DNA dan RNA. Enzim transkriptase reverse menggunakan RNA virus sebagai “cetakan” untuk membentuk DNA. Kemudian DNA ini bergabung dengan kromosom induk (sel limfosit T4 dan sel makrofag) yang berfungsi sebagai pengganda virus HIV (Widoyono, 2011).

Berdasarkan urutan substansi genetiknya, HIV-1 dikategorikan ke dalam 3 kelompok, yaitu kelompok M(main), O(outlier), dan N (non-M dan non-O), masing-masing mewakili zoonosis yang terpisah. Pada HIV-2 dikategorikan dalam 8 kelompok yaitu kelompok A sampai kelompok H (Subowo, 2010).

Penyakit ini menular melalui berbagai cara, antara lain melalui cairan tubuh seperti darah, cairan genitalia, dan ASI. Virus terdapat juga dalam saliva, air mata, dan urin (sangat rendah). HIV tidak dilaporkan terdapat dalam air mata dan keringat (Kunoli, 2013).

## 2. Siklus hidup HIV



**Gambar 2.2** Siklus Hidup HIV  
sumber : Deeks et al, 2015

Mekanisme utama dalam infektivitas HIV adalah melalui perlekatan selubung glikoprotein virus (gp120) pada molekul CD4 sebagai reseptor dengan afinitas yang sangat tinggi pada permukaan sel-sel inang (Subowo, 2010). Virus mengidentifikasi sel dengan menggunakan glikoprotein envelop yang disebut gp120 (120kD glikoprotein) yang terutama mengikat sel CD4 dan reseptor kemokin (CXCR4 dan CCR5) dari sel manusia. Oleh karena itu virus dapat menginfeksi dengan efisien sel CD4. Makrofag dan sel dendritik juga dapat diinfeksi (Baratawidjaja, 2010).

Virus HIV menempel pada limfosit sel induk melalui gp120 sehingga akan terjadi fusi membrane HIV dengan sel induk. Inti HIV kemudian masuk ke dalam sitoplasma sel induk. Dalam sel induk, HIV akan membentuk DNA HIV dari RNA HIV melalui enzim polimerase kemudian akan membantu DNA HIV untuk berintegrasi dengan DNA sel induk (Widoyono, 2011).

Inti DNA virus yang dianggap oleh tubuh sebagai DNA sel induk akan membentuk RNA dengan fasilitas sel induk, sedangkan mRNA dalam sitoplasma akan diubah oleh enzim protease menjadi partikel HIV. Partikel tersebut selanjutnya mengambil selubung dari bahan sel induk untuk dilepas sebagai virus HIV lainnya (Kunoli, 2013). Kemudian gen *tat* pada HIV akan mengatur proses replikasi dengan mempercepat proses tersebut sehingga terjadi penghancuran limfosit TCD4 dan menyebabkan sistem kekebalan tubuh menjadi lumpuh. Menurunnya sistem kekebalan tubuh ini mengakibatkan timbulnya berbagai infeksi oportunistik dan keganasan yang merupakan gejala-gejala klinik (Daili, dkk, 2014). Adanya infeksi tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel CD4 sehingga terjadi gangguan sistem imun humoral yang menyebabkan defisiensi imun secara umum (Baratawidjaja, dkk, 2010).

### 3. Diagnosis HIV

Seperti pada sindroma defisiensi imun lainnya, orang-orang yang perlu dicurigai mendapatkan infeksi HIV, yaitu mereka yang mempunyai resiko tinggi (homoseks, pemakai narkoba, penerima transfusi darah), dan mereka yang menunjukkan infeksi oportunistik untuk infeksi oportunistik atau tumor. Dalam menegakkan diagnosis untuk infeksi HIV pertama kali dilakukan melalui pemeriksaan serologi (Subowo, 2010). Diagnosis laboratorium dapat dilakukan dengan 2 metode :

- a. Langsung : yaitu isolasi virus dari sampel, umumnya dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektron dan deteksi antigen virus. Salah satu cara deteksi antigen virus yang makin populer belakangan ini ialah polymerase chain reaction (PCR)
- b. Tidak langsung : dengan melihat respon zat anti spesifik, misalnya dengan ELISA, westernblot, immunofluorescent assay (IFA), atau radio immuno precipitation assay (RIPA) (Chandra, 2012).

Untuk diagnosis HIV, yang lazim dipakai adalah :

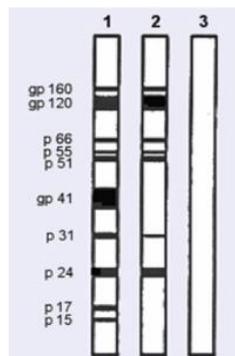
1) *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

Tes ELISA ini mempunyai sensitifitas dan spesifitas yang cukup tinggi walaupun hasil negatif tidak menjamin bahwa seseorang bebas 100% HIV. Tes ELISA mulai menunjukkan hasil positif pada minggu ke 2-3 masa sakit. Selama Fase permulaan penyakit (fase akut), dalam darah penderita dapat ditemukan HIV/partikel HIV dan penurunan jumlah T-CD4. setelah beberapa hari terkena infeksi AIDS, igM dapat dideteksi dan setelah 2 minggu IgG mulai ditemukan. Pada fase berikutnya, yaitu pada waktu gejala mayor AIDS menghilang karena sebagian besar HIV telah masuk ke dalam sel tubuh HIV tidak dapat ditemukan lagi dalam peredaran darah dan jumlah T-CD4 akan kembali normal (Irianto, 2014).

Hasil pemeriksaan ELISA harus diinterpretasikan dengan hati-hati karena tergantung pada fase penyakit. Pada umumnya hasil positif setelah timbulnya gejala pertamadan masih negatif pada masa dini. Oleh karena itu hasil positif harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan western blot (Irianto, 2014). Pemeriksaan HIV ELISA dilakukan sebanyak tiga kali dengan reagen yang berlainan merk (Widoyono, 2011). Jika hasil pemeriksaan ELISA positif (+), maka harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan *Western blot* (Hasdianah, dkk, 2014).

2) Western Blot

Pemeriksaan western blot memiliki sensitifitas sebesar 99,6-100%. pemeriksaan ini cukup sulit, mahal, dan membutuhkan waktu yang lama sekitar 24 jam (Widoyono, 2011).



**Gambar 2.3** hasil tes western blot control (1), positif(2), negatif(3) sumber :Steven C, 2010

Pemeriksaan western blot menggambarkan band (garis) presipitasi yang terjadi pada proses elektro foresa dari antigen dan antibodi HIV. Sehingga seluruh komponen virus dan antibodinya dapat dilihat apakah sudah “cocok”. Tes ini merupakan pemeriksaan penentu bagi diagnosa penyakit AIDS setelah ditemukan test ELISA positif. Pemeriksaan western blot menimbulkan masalah bila hanya ditemukan satu band saja yaitu p24. Hal ini dapat diartikan sebagai false positif atau fase dini dari penyakit AIDS atau infeksi terhadap HIV 2 (Irianto, 2014).

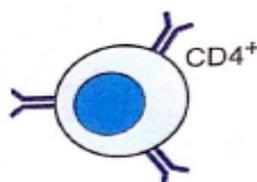
### 3) *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Pemeriksaan PCR merupakan teknik deteksi berbasis asam nukleat (DNA dan RNA) yang dapat mendeteksi keberadaan materi genetik HIV di dalam tubuh manusia pada 11-16 hari sejak awal infeksi terjadi. Pemeriksaan ini digunakan untuk:

- a) Tes HIV pada bayi, karena zat antimaternal masih ada pada bayi sehingga dapat menghambat pemeriksaan secara serologi. Zat kekebalan yang diturunkan pada bayi melalui plasenta tersebut yang akan mengaburkan hasil pemeriksaan seolah-olah sudah ada infeksi pada bayi tersebut (beberapa pemeriksaan HIV mendeteksi zat anti-HIV bukan deteksi HIV).
- b) Menetapkan status individu yang seronegatif pada kelompok risiko tinggi.
- c) Tes pada kelompok yang memiliki risiko tinggi sebelum terjadi serokonversi.
- d) Tes konfirmasi untuk HIV-2, karena ELISA memiliki sensitivitas yang rendah untuk mendeteksi HIV-2 (Daili, dkk, 2014).

### 3. *Cluster Off Differentiation* 4 (CD4)

- a. Definisi CD4



**Gambar 2.4** Sel CD4  
sumber: Baratawidjaja, 2010

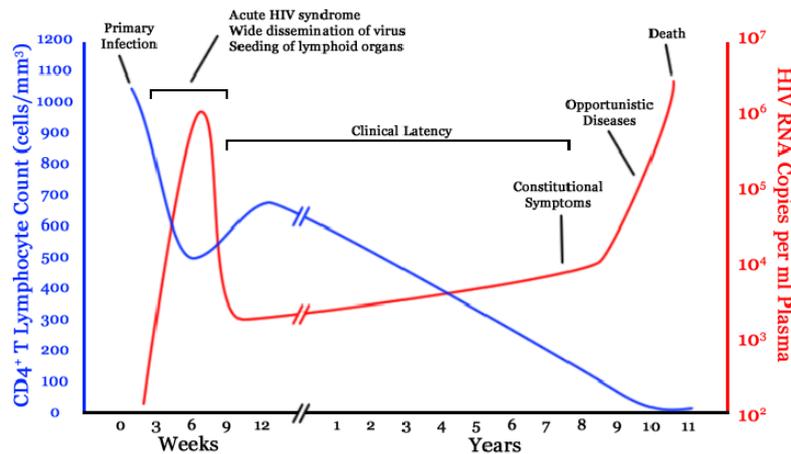
*Cluster of differentiation* (CD) adalah istilah untuk molekul permukaan leukosit yang merupakan epitop dan dapat diidentifikasi dengan antibodi monoklonal. Molekul permukaan tersebut disebut antigen cluster of differentiation (CD) atau nomor molekul. Istilah antigen digunakan oleh karena dapat diproduksi antibodi terhadapnya (Baratawidjaja, dkk, 2010). *Cluster of Differentiation* 4 (CD4) merupakan penanda atau reseptor pada permukaan sel limfosit T yang menjadi tempat melekatnya virus HIV. *Cluster of Differentiation* 4 (CD4) merupakan bagian yang sangat penting bagi sistem kekebalan tubuh manusia (Suparni, 2013).

*Cluster Differentiation* 4 (CD4) memiliki fungsi sebagai molekul ko-reseptor *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II, mengikat Lck pada membrane yang berhubungan dengan sitoplasma dan merupakan reseptor untuk HIV-1 dan HIV-2 gp120 (Baratawidjaja, dkk, 2010).

#### b. Peran CD4 terhadap pathogenesis HIV

Jumlah CD4 merupakan petunjuk progresivitas suatu penyakit pada infeksi HIV dan sebagai penentu kapan seseorang dimulainya terapi ARV. Semakin rendah jumlah CD4 semakin besar kerusakan yang diakibatkan oleh virus HIV. Sistem imun yang utuh, jumlah limfosit CD4 berkisar dari 600 sampai 1200 cell/mm<sup>3</sup> darah (Suparni, 2013). Sebagian besar dari orang-orang yang terinfeksi virus HIV, dalam waktu bertahun-tahun akan berkembang menjadi penyakit ADIS. Periode tanpa gejala secara khas berlangsung dalam kurun waktu antara 2 dan 15 tahun. Jumlah sel-sel CD4 yang berfungsi, akhirnya menurun sampai di bawah garis ambang (sekitar 400 sel/  $\mu$ L) sehingga infeksi oportunistik akan mulai muncul. Jika jumlah sel dibawah 200 sel/  $\mu$ L, individu bersangkutan digolongkan dalam penyandang penyakit AIDS (Subowo, 2010).

Dalam masa ini terjadi penurunan CD4 secara bertahap. Mula - mula penurunan jumlah CD4 sekitar 30-60 sel/tahun, tetapi pada 2 tahun berikutnya penurunan menjadi cepat, 50-100 sel/tahun, sehingga tanpa pengobatan, rata-rata masa dari infeksi HIV menjadi AIDS adalah 8-10 tahun, dimana jumlah CD4+ akan mencapai < 200 sel/ $\mu$ l (Irianto, 2014).



**Gambar 2.5** Grafik Hubungan Jumlah CD4 dengan Jumlah Viral Load  
sumber: Hunt, 2007

Terdapat 3 mekanisme utama yang diperkirakan ikut bertanggung jawab dalam penurunan jumlah sel-sel CD4 selama infeksi HIV, yaitu:

- 1) Efek langsung virus dalam sitoplasma sel T inang
- 2) Sel yang terinfeksi menjadi lebih peka terhadap kematian sel
- 3) Pelenyapan sel-sel TCD4 yang terinfeksi oleh sel TCD8 yang mengenali peptidavirus yang dipaparkan oleh molekul MCH kelas I (Subowo, 2010).

Telah dibuktikan pula bahwa protein selubung virus (gp120) yang berada pada permukaan sel inang yang telah diinfeksi HIV akan berikatan dengan molekul CD4 pada sel-sel tubuh yang tidak diinfeksi. Reaksi antara kedua molekul tersebut akan mengakibatkan berfusinya membran sel inang yang tidak terinfeksi dengan membran sel yang sudah terinfeksi sehingga terbentuklah sinsitium atau sel detia multinuklear yang mengandung HIV. Terbentuknya sel detia tersebut diikuti oleh sitolisis yang mengakibatkan kematian sel (apoptosis sel) dalam waktu yang sangat pendek (Subowo, 2010).

Defisiensi imun pada penderita AIDS bukan disebabkan oleh merosotnya jumlah CD4 saja, namun juga oleh gangguan fungsi sel-sel tersebut. Dengan berikatannya HIV atau molekul gp120 dengan CD4 dari sel bersangkutan, maka interaksi sel CD4 dengan sel makrofag dengan perantara molekul CD4 dengan molekul MCH II dari sel penyaji antigen (APC/makrofag) akan terhambat (Subowo, 2010).

Jumlah CD4 telah menjadi komponen penting dari program pengobatan dan perawatan HIV sejak HIV diidentifikasi sebagai penyakit yang

membahayakan sistem kekebalan. Untuk penyedia layanan kesehatan, jumlah CD4 telah memandu keputusan klinis utama mulai dari kapan memulai terapi antiretroviral (ARV) (Eholie SP, 2016). Namun Pedoman WHO tahun 2016 merekomendasikan bahwa ARV dapat dimulai terlepas dari jumlah CD4 dan pemantauan jumlah CD4 dapat dihentikan pada pasien yang menggunakan ARV stabil dan kemanjuran ARV setelah itu dapat dipantau dengan viral load.

Orang dengan HIV AIDS yang memulai terapi ARV pada nilai CD4 <350 sel/ $\mu$ L mempunyai harapan hidup yang lebih pendek dibandingkan dengan orang yang memulai pada nilai CD4 yang lebih tinggi >500 sel/ $\mu$ L (Ford, 2017). Pemeriksaan CD4 direkomendasikan untuk dilakukan pada saat didiagnosis HIV, 6 bulan setelah pengobatan, sampai indikasi menghentikan kotrimoksazol (rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah) (Kemenkes, 2019).

#### c. Pemeriksaan CD4

Untuk mengetahui jumlah CD4 digunakan analisis immunofluorescence dengan flow cytometry, pemeriksaan ini merupakan standar baku emas untuk pemeriksaan kadar CD4. Flow cytometry mengacu pada teknologi yang secara bersamaan mengukur serta menganalisis beberapa karakteristik fisik dan kimia dari sel atau partikel biologis lainnya, karena pemeriksaan ini cairan akan melewati optic atau sensor elektronik. Dari hasil pemeriksaan tersebut akan didapatkan informasi tentang jumlah relative CD4 (Adan A et al, 2017).

### 4. Viral load

#### a. Definisi viral load

Tes viral load HIV adalah tes yang digunakan untuk mengukur virus HIV di dalam darah, sedangkan jumlah virus HIV di dalam darah disebut viral load, yang dinyatakan dalam satuan kopi per mililiter (mL) darah. Dengan mengukur HIV RNA di dalam darah dapat secara langsung mengukur besarnya replikasi virus. Untuk melakukan replikasi, virus membutuhkan RNA sebagai "cetakan" atau "blue print" agar dapat menghasilkan virus baru. Tiap virus HIV membawa dua kopi RNA. Ini artinya jika pada hasil tes didapatkan jumlah HIV RNA sebesar 20.000 kopi per mL maka berarti di dalam tiap mililiter darah terdapat 10.000 partikel virus (Astari dkk, 2009).

b. Peranan viral load terhadap pathogenesis HIV

Pemeriksaan viral load HIV RNA memiliki peran yang penting dalam perjalanan infeksi HIV dan telah menjadi landasan dalam manajemen penyakit HIV. Saat ini pemeriksaan viral load mulai rutin dilakukan oleh para klinisi. Pengukuran plasma viral load yang dilakukan pada beberapa bulan setelah fase serokonversi atau disebut juga "baseline" viral load merupakan suatu prediktor yang penting untuk meramalkan perkembangan infeksi HIV menjadi penyakit AIDS. Dengan jumlah virus kurang dari 1000 kopi/ml darah, penyakit AIDS kemungkinan akan terjadi dengan periode laten lebih dari 10 tahun. Sedangkan jika jumlah virus kurang dari 200 kopi/ml, infeksi HIV tidak mengarah menjadi penyakit AIDS. Sebagian besar pasien dengan jumlah virus lebih dari 100.000 kopi/ml, mengalami penurunan jumlah limfosit T-CD4 yang lebih cepat dan mengalami perkembangan menjadi penyakit AIDS dalam kurun waktu kurang dari 10 tahun (Astari dkk, 2009).

Pernah diamati bahwa limfosit dalam fase khronik apabila dirangsang oleh mitogen dan antigen akan menghasilkan replikasi yang cepat. Monosit dan sel-sel CD4 yang telah teraktifkan sebelum terinfeksi virus HIV menunjukkan replikasi virus 10-100 kali lebih besar dari pada sel-sel yang belum teraktifkan oleh antigen. Keadaan demikian pula mungkin terjadi apabila virus sedang tidak replikasi dalam sel CD4 spesifik terhadap mikroorganisme tertentu akan menjadi aktif mengadakan replikasi, apabila sel CD4 tersebut terpapar kembali oleh mikroorganisme tadi. Karena aktivasi sel-sel CD4 oleh antigen sangat bergantung pada sitokin, sangat mungkin sitokin tersebut mengaktifkan HIV yang masih laten untuk replikasi. Hal ini didukung oleh bukti-bukti bahwa TNF-, TNF- $\beta$  dan IL-6 menginduksi replikasi HIV dalam sel terinfeksi (Subowo, 2010).

Pada strategi pemeriksaan viral load rutin, pemeriksaan dilakukan pada 6 bulan setelah memulai pengobatan, kemudian 12 bulan setelah pengobatan, dan selanjutnya setiap 12 bulan. Pada kondisi pemeriksaan viral load terbatas atau targeted viral load, maka strategi yang digunakan adalah pemeriksaan viral load dilakukan ketika terdapat kecurigaan kegagalan pengobatan ARV berdasarkan kriteria klinis dan imunologis (kemenkes, 2019).

Pengukuran plasma viral load yang berkisar antara 10.000–30.000 kopi/mL dan jumlah limfosit T-CD4 kurang dari 350 hingga 500/mm<sup>3</sup> merupakan indikasi untuk memulai pemberian terapi antiretroviral pada sebagian besar pasien. Idealnya, level HIV RNA harus menurun secara cepat setelah terapi antiretroviral dimulai. Penurunan plasma viral load hingga kurang dari 50 kopi/mL terkait dengan peningkatan supresi virus. Kegagalan untuk mencapai level target plasma viral load kurang dari 50 kopi/mL atau viral load masih lebih dari 500 kopi/mL setelah terapi selama 4–6 bulan menunjukkan adanya kegagalan terapi yang kemungkinan disebabkan resistensi obat, absorpsi obat yang tidak adekuat atau kurangnya kepatuhan penderita (Astari, 2009).

c. Pemeriksaan Viral load

Metode atau teknik pemeriksaan yang digunakan yakni:

1) Polymerase Chain Reaction (PCR)

Saat ini pemeriksaan yang memiliki sensitifitas tinggi adalah amplifikasi asam nukleat RNA HIV dalam plasma dengan cara PCR. Pemeriksaan tersebut didasarkan pada amplifikasi target menggunakan enzim reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) yang merubah RNA menjadi DNA. Dengan metode ultra sensitif tersebut dapat dideteksi RNA HIV antara 50-75000 kopi/ml. Antikoagulan yang dipakai dalam pemeriksaan ini adalah ethylene diamine tetra acetate (EDTA) dan acid citrate dextrose (ACD) (Durman, 2012).

2) Branched Chain Deoxyribonucleic acid (b-DNA)

Pemeriksaan kuantitatif virus HIV juga dapat dilakukan dengan metode hibridisasi b-DNA yang didasarkan pada amplifikasi sinyal branched DNA. Pemeriksaan ini sensitifitasnya tinggi dan dapat mendeteksi hingga 50 kopi RNA/ml plasma (Durman, 2012).

3) Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA)

Pada pemeriksaan NASBA, dilakukan isolasi asam nukleat dengan cara lisis, sehingga terjadi ikatan RNA virus dengan mikropartikel silicon dioxide (silica), diikuti amplifikasi isothermal (target amplification) memakai reverse transcriptase, RNase H, dan T7 RNA polymerase. Sensitivitas pemeriksaan ini

sekitar 40 RNA kopi/ml. Antikoagulan yang dipakai adalah EDTA, ACD, dan heparin. Hasil pemeriksaan viral load dikatakan bermakna bila didapatkan hasil tiga kali lebih tinggi atau lebih rendah dari hasil pemeriksaan sebelumnya (Ciccaglione, 2010).

**B. Hipotesis penelitian**

Adanya korelasi hasil pemeriksaan jumlah CD4 dan jumlah viral load pada penderita HIV/AIDS.

**C. Variabel Penelitian**

Variabel penelitian kepustakaan disesuaikan dengan judul/tema yang sudah ditentukan.

Variabel Dependent : Jumlah CD4

Variabel Independent : Jumlah viral load