

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

a. Definisi

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah virus yang menginfeksi sel CD4 sehingga mengalami disfungsi dan berpengaruh terhadap respon imun manusia. HIV adalah suatu retrovirus dan merupakan anggota dari Lentivirus yang menunjukkan banyak sifat fisikokimiawi tipikal dari famili tersebut. Memiliki berat molekul 9,7 kb dan terdiri dari 2 grup yaitu HIV-1 dan HIV-2. Kedua tipe virus tersebut dibedakan menurut organisasi genom dan hubungan filogenetik dengan lentivirus primata lain (Jawetz dkk, 2014).

b. Etiologi

HIV pada manusia berasal dari infeksi silang antar spesies oleh virus simian di pedalaman Afrika, kemungkinan akibat kontak langsung antara manusia dan darah primata yang terinfeksi. Terdapat dua tipe HIV yang ditemukan di Afrika yaitu HIV-1 dan HIV-2. Kedua tipe ini ditemukan di dalam primata dan ditularkan ke manusia melalui berbagai macam kejadian berbeda. HIV-1 dihasilkan di dalam tubuh manusia sekitar tahun 1930, meski beberapa peneliti memperkirakan bahwa ini terjadi sekitar tahun 1908. Menurut perkiraan, penularan seperti demikian terjadi berulang kali selama bertahun-tahun. Perubahan tertentu dalam bidang sosial, ekonomi, dan perilaku yang terjadi di tengah abad ke-20 menyajikan situasi yang memungkinkan infeksi virus meluas, menetap pada manusia, dan mencapai tingkat epidemi (Jawetz dkk, 2014)

c. Epidemiologi

Menurut WHO terdapat 38 juta orang di dunia terinfeksi HIV, 67 persen di antaranya menjalani terapi antiretroviral dan 7,1 juta orang tidak tahu bahwa mereka terinfeksi virus HIV sampai akhir tahun 2019 (WHO, 2020). Indonesia adalah salah satu negara dengan laju penularan HIV tercepat di Asia Tenggara yang mencapai angka 300.000 kasus HIV (UNAIDS, 2020).

Persentasi HIV tertinggi pada kelompok umur 15 – 49 tahun dan diikuti kelompok umur 15-24 tahun sebesar 77% dan 21,7%. Persentasi faktor resiko tertinggi adalah penggunaan narkoba, homoseksual, orang yang melakukan transgender, dan pekerja seks komersial sebesar 28,8%, 25,8%, 24,85 dan 5,3% (UNAIDS, 2020).

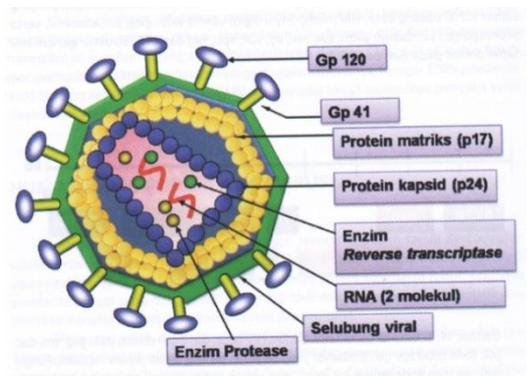
d. Klasifikasi Virus

Asam Nukleat : RNA berantai tunggal
 Famili : *Retroviridae*
 Genus : *Lentivirus*
 Spesies : *Human Immunodeficiency Virus-1*
Human Immunodeficiency Virus-1

(Jawetz dkk, 2014)

e. Struktur HIV

HIV memiliki struktur umum yaitu genom atau core, kapsid, dan envelope (Murray dkk, 2020)

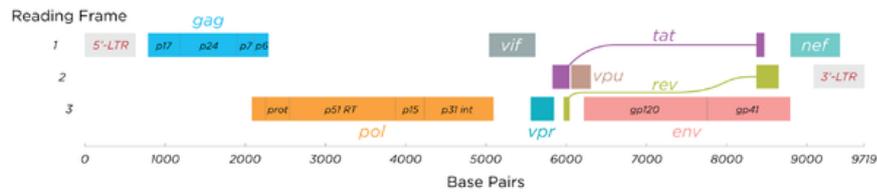


Sumber : Radji, 2015

Gambar 2.1. Struktur HIV.

1) Core

Inti HIV mengandung ss-RNA diploid (Jawetz dkk, 2014). Genom HIV terdiri dari 3 gen struktural yaitu gag, pol, dan env serta 6 gen tambahan yaitu tat, rev, nef, vif, vpr, dan vpu (Rittenhouse-Olson dkk, 2014). Struktur Genom HIV dapat dilihat pada gambar 2.



Sumber : Splettstoesser, 2014

Gambar 2.2. Struktur Genom HIV.

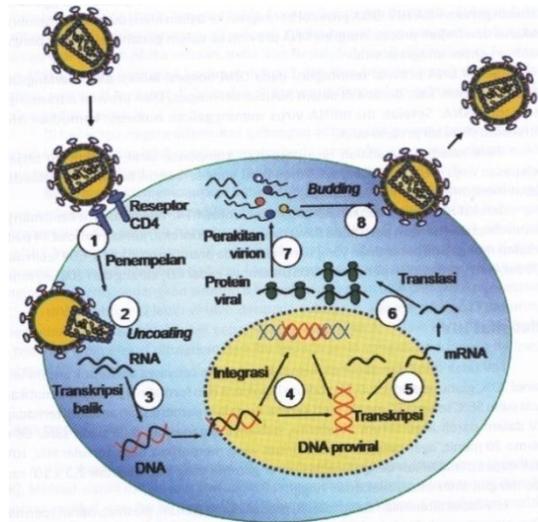
- a) Gen gag mengkode protein gag yang dibelah menjadi beberapa produk berbeda: matriks, kapsid, dan nukleokapsid.
 - b) Gen pol mengkode protein yang ketika dibelah menjadi beberapa produk berbeda menghasilkan enzim: integrase, reverse transkriptase, dan protease.
 - c) Gen env mengkode protein env yang ketika membelah menghasilkan dua komponen selubung virus yaitu: gp120 dan gp41
 - d) Gen tat berperan untuk mendorong produksi virus baru (Rittenhouse-Olson dkk, 2014).
 - e) Gen nef (negatif regulatory factor) berfungsi untuk meningkatkan infektivitas virus di sel inang.
 - f) Gen rev berfungsi untuk memfasilitasi ekspor transkrip virus yang belum tergabung ke nukleus.
 - g) Gen vpr (viral protein R) berfungsi untuk meningkatkan transpor kompleks preintegrasi virus ke dalam nukleus.
 - h) Gen vpu (viral protein U) berperan dalam dalam menyokong degradasi CD4.
 - i) Gen vif (viral infectivity factor) meningkatkan infektivitas virus dengan menekan efek APOBEC3G (Jawetz dkk, 2014)
- 2) Kapsid

Kapsid berisi enzim reverse transkriptase, enzim integrase dan enzim protease. Enzim reverse transkriptase membuat salinan DNA dari RNA genom, DNA provirus menjadi cetakan untuk RNA virus sedangkan enzim protease diperlukan untuk menghasilkan virus yang infeksius (Jawetz dkk, 2014). Enzim integrase berfungsi untuk memediasi penggabungan DNA virus ke genom sel yang terinfeksi (Rittenhouse-Olson dkk, 2014).

3) Envelope

Amplop berisi glikoprotein virus dan diperoleh dengan cara bertunas dari membran plasma. Amplop mengelilingi kapsid yang berisi dua salinan identik dari genom positif-strand RNA dalam inti elektron-padat (Murray dkk, 2020). Envelop juga memiliki glikoprotein gp120 dan gp41 yang digunakan untuk menginfeksi sel (Abbas dkk, 2007)

f. Siklus Hidup HIV



Sumber : Radji, 2015

Gambar 2.3. Siklus hidup HIV.

HIV memiliki siklus hidup didalam sel yang dapat dibagi menjadi empat tahap :

1) Tahap penempelan virus

Infeksi dimulai dengan pengikatan paku glikoprotein virus (trimer molekul gp120 dan gp41) ke reseptor primer, protein CD4, dan kemudian reseptor kedua, 7-transmembran G-protein-couple. Penempelan ke reseptor ini adalah awal dan penentu utama tropisme jaringan dan inang jangkauan untuk retrovirus. Ko-reseptor yang digunakan pada infeksi awal oleh HIV adalah CCR5. selama infeksi kronis pada seseorang, gen env bermutasi sehingga gp120 berikatan dengan berbeda reseptor kemokin (CXCR4), yang diekspresikan terutama pada sel T (virus T-tropik) (Murray dkk, 2020).

2) Tahap Replikasi

Setelah genom dilepaskan ke dalam sitoplasma, fase awal replikasi dimulai. RT, yang dikodekan oleh gen pol, menggunakan tRNA dalam virion sebagai primer dan mensintesis DNA untai negatif komplementer (cDNA). RT juga bertindak sebagai ribonuklease H, mendegradasi genom RNA, dan kemudian mensintesis untai positif DNA (Murray dkk, 2020).

3) Tahap Transkripsi

Setelah diintegrasikan, fase akhir dimulai dan DNA virus provirus ditranskripsi sebagai gen seluler oleh RNA inang polimerase II. Transkripsi genom menghasilkan RNA panjang penuh, diproses oleh retrovirus sederhana untuk menghasilkan beberapa mRNA yang berisi gag, gag-pol, atau env rangkaian gen. Transkrip lengkap genom juga dapat dirakit menjadi virion baru (Murray dkk, 2020).

4) Tahap perakitan dan pelepasan virus

Protein sel HBG8 merupakan protein penting untuk mengikat protein p55 pada perakitan virus. Perakitan virus ini terjadi di membran sel. protein struktural lain berkumpul di membran sel bersama untai genom RNA, reverse transcriptase, protease dan integrase yang segera diintegrasikan menjadi virus baru (Subowo, 2010). Virion yang baru menonjol keluar sel, lalu protein env ditransportasikan melalui retikulum endoplasma ke golgi tempat protein ini dibelah menghasilkan protein gp120 dan gp41 yang baru. Maturasi virion yang baru terjadi dan virus yang baru kemudian dapat menginfeksi sel lain dengan mengulangi proses (Rittenhouse-Olson dkk, 2014).

g. Patogenesis

Penularan HIV dapat melalui cairan tubuh seperti darah dan semen yang mengandung HIV melalui transmisi kontak seksual, penularan dari ibu ke anak selama kehamilan, transfusi darah, penggunaan jarum yang terkontaminasi, dan laktasi ibu yang terkena HIV ke anaknya (Jawetz dkk, 2014).

Tahapan infeksi HIV meliputi infeksi primer, penyebaran virus ke dalam organ limfoid, latensi klinis, peningkatan ekspresi HIV, penyakit klinis, dan kematian. Durasi antara infeksi primer dan pemburukan menjadi penyakit klinis rata-rata sekitar 10 tahun. Pasca infeksi primer, terdapat periode antara

infeksi mukosal dan viremia awal selama 4–11 hari. Pada masa ini virus tersebar luas didalam tubuh dan organ limfoid turut terinfeksi serta terjadi penurunan signifikan angka sel CD4. Pada periode latensi klinis, terjadi replikasi virus tingkat tinggi yang terjadi secara terus menerus. Karena poliferasi virus yang cepat dan angka kesalahan dasar *reverse transcriptase* HIV, setiap nukleotida genom HIV diperkirakan bermutasi setiap hari sehingga pasien akan menderita gejala dan penyakit yang tampak jelas secara klinis, seperti infeksi oportunistik atau neoplasma (Jawetz dkk, 2014)

2. AIDS (*Acquired-immunodeficiency syndrom*)

a. Definisi

Acquired-immunodeficiency syndrom (AIDS) merupakan suatu kondisi (sindrom) immunosupresif yang berkaitan erat dengan berbagai infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, serta manifestasi neurologik tertentu akibat infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Tanto dkk, 2014).

b. Klasifikasi Stadium Klinis

Stadium klinis pada pasien HIV / AIDS dikategorikan menjadi 2 bagian yaitu ringan dan berat. Ringan terdiri dari stadium I dan stadium II, sedangkan kategori berat terdiri dari stadium III dan stadium IV (Fajar, 2013).

Menurut WHO klasifikasi terdapat 4 stadium klinis HIV/AIDS yaitu :

1. Stadium I Bersifat Asimptomatik

Tidak ada gejala atau aktivitas normal dan hanya dijumpai Limfadenopati generalisata.

2. Stadium II Simptomatik

Berat badan menurun <10%, terdapat kelainan kulit dan mukosa yang ringan seperti Dermatitis Seboroik, Prurigo, Onikomikosis Ulkus dalam 5 tahun terakhir dan ISPA berulang.

3. Stadium III

Kondisi tubuh pada stadium ini cenderung lemah sehingga lebih dari 50% aktivitas dilakukan di tempat tidur. Berbeda dengan stadium sebelumnya, pada stadium ini berat badan menurun lebih banyak yaitu >10%, terjadi diare kronis dan demam yang berlangsung lebih dari 1 bulan, terdapat kandidiasis

orofaringeal, TB paru dalam 1 tahun terakhir, infeksi bakterial yang berat seperti Pneumonia dan Piomiositis.

4. Stadium IV

Pada stadium ini kondisi tubuh semakin melemah, terjadi HIV wasting syndrome dan infeksi oportunistik semakin bertambah seperti Pneumonia dan Tuberkulosis (Ermawan, 2018).

CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) membuat klasifikasi stadium infeksi HIV berdasarkan jumlah CD4 atau persentase limfosit total yang dijelaskan melalui tabel sebagai berikut :

Tabel 2.1. Klasifikasi stadium HIV berdasarkan jumlah CD4 atau persentase limfosit total menurut *Centers for Disease Control (CDC)*

Stadium	Jumlah T-Limfosit dan Persentase
Stadium 1 (Infeksi HIV)	Jumlah sel CD4 T-Limfosit ≥ 500 sl/ μ l atau persentase CD4 T-Limfosit ≥ 29
Stadium 2 (Infeksi HIV)	Jumlah sel CD4 T-Limfosit 200-499 sl/ μ l atau persentase CD4 T-Limfosit 14-28
Stadium 3 (Infeksi HIV)	Jumlah sel CD4 T-Limfosit 200-499 sl/ μ l atau persentase CD4 T-Limfosit 14-28
Stadium 4 (AIDS)	Jumlah sel CD4 T-Limfosit < 200 sl/ μ l atau persentase CD4 T-Limfosit < 14

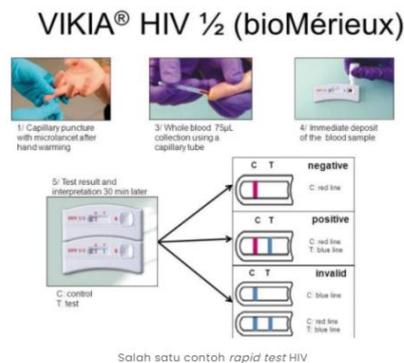
(Sumber : CDC, 2008)

3. Uji Diagnostik

Dalam menentukan diagnosis HIV positif dapat ditegakkan dengan menggunakan 2 macam pemeriksaan yaitu :

1) Pemeriksaan serologis

Pemeriksaan serologis adalah pemeriksaan yang dapat mendeteksi antigen dan antibodi didalam tubuh (Permenkes, 2019). Pemeriksaan serologis yang sering digunakan adalah *rapid immunochromatography test* (tes cepat) dan EIA (*enzyme immunoassay*). Secara umum tujuan pemeriksaan tes cepat dan EIA adalah sama, yaitu hanya mendeteksi antibodi saja. (PNPK HIV, 2019).



Sumber : Lab. Patologi Klinik FK UB
Gambar 2.4. Pemeriksaan Rapid Test HIV.

2) Pemeriksaan virologis

Pemeriksaan virologis dilakukan dengan pemeriksaan DNA HIV dan RNA HIV. Pemeriksaan ini dilakukan dengan mendeteksi antigen virus menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pemeriksaan virologis digunakan untuk mendiagnosis HIV pada :

- a) bayi berusia dibawah 18 bulan.
- b) infeksi HIV primer.
- c) kasus terminal dengan hasil pemeriksaan antibodi negatif namun gejala klinis sangat mendukung ke arah AIDS.
- d) konfirmasi hasil inkonklusif atau konfirmasi untuk dua hasil laboratorium yang berbeda (PNPK HIV, 2019).

Secara garis besar, pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi adanya HIV dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu uji serologis dengan metode yang sering digunakan adalah rapid immunochromatography test (tes cepat) dan EIA (enzyme immunoassay) serta uji virologis atau deteksi antigen virus menggunakan PCR (PNPK HIV, 2019).

Rapid test dan EIA merupakan test penyaring yang paling sering digunakan di Indonesia. Sensitivitas dan spesifisitas EIA dapat melebihi 98%. Untuk menyingkirkan hasil EIA positif palsu, maka serum sampel positif harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang dengan teknik *blot western*. Teknik *blot western* mampu mendeteksi antibodi terhadap protein HIV dengan bobot molekular spesifik. Antibodi biasanya dapat terdeteksi dalam waktu 6-12

minggu pasca infeksi dan dalam waktu 6 bulan pasca infeksi akan menunjukkan hasil positif (Jawetz, 2014).

Setelah diagnosis HIV dinyatakan positif, pasien diberikan konseling pasca-diagnosis untuk meningkatkan pengetahuannya mengenai HIV termasuk pencegahan, pengobatan dan pelayanan, yang tentunya akan memengaruhi transmisi HIV dan status kesehatan pasien (PNPK HIV, 2019).

4. Penilaian Immunologi

a. CD4 dan CD8

Ciri utama infeksi HIV adalah deplesi limfosit pemicu pembantu T akibat replikasi HIV. CD4 dan CD8 merupakan sel yang sama-sama dihasilkan oleh Sel T. Keduanya memiliki fungsi yang berbeda meskipun saling tumpang tindih. Sel CD4 merupakan sel T helper karena menyekresikan molekul terlarut (sitokin) yang sebenarnya mempengaruhi semua sel lain pada sistem imun. Sel CD8 dapat pula menyekresi sitokin, tetapi sel ini memainkan peranan yang lebih penting dalam membunuh sel yang terinfeksi virus atau tumor secara langsung (Kumar dkk, 2002).

Sebagai regulator respon imun, sel Th (CD4) mengaktifkan limfosit lainnya dari sistem imun. Aktivasi sel Th tersebut memerlukan 2 signal, yang pertama berasal dari ikatan antara reseptor antigen pada permukaan sel T dengan kompleks antigen MHC kelas II pada sel APC dan yang kedua berasal dari interleukin-1 (IL-1) yaitu protein larut yang diproduksi sel APC. Kedua signal bersama-sama akan meningkatkan ekspresi limfokin lain, IL-2 serta produksi faktor pertumbuhan dan diferensiasi antara lain untuk sel B dan makrofag. Fungsi utama IL-2 adalah untuk meningkatkan respon imun dengan cara meningkatkan pertumbuhan sel yang memiliki ekspresi IL-2 termasuk sel Th dan sel Tc. Sel Th akan mengaktifkan pula sel Tc (CD8) yang fungsi utamanya membunuh semua sel yang non self. Sel Tc dapat dibedakan dari sel Th karena memiliki antigen CD4 dan dapat mengenal antigen asing dengan profil MHC kelas I. Protein CD4 mengikat molekul MHC kelas II dan CD8 mengikat molekul MHC kelas I pada APC. Aktivasi sel Tc juga memerlukan 2 signal, yang pertama berasal dari interaksi antara reseptor pada sel T dengan kompleks molekul MHC kelas I pada sel sasaran. Signal kedua

berasal dari IL-2 yang diproduksi sel Th yang diaktifkan. Sel T yang diaktifkan memproduksi sitokin yang dapat menghancurkan sel (Radji, 2015).

Jumlah CD4 adalah cara untuk menilai status imunitas ODHA. Jumlah CD4 juga sangat direkomendasikan sebagai penilaian imunologi untuk menentukan kapan memulai dan memberhentikan terapi profilaksis infeksi oportunistik serta adakah kesegeraan untuk memulai terapi ARV (PNPK HIV, 2019).

Pada individu normal, jumlah sel CD4 dalam darah berkisar 800-1.200 sel/mm³. Bila jumlahnya berkurang sampai di bawah 200 maka pasien terindikasi infeksi HIV dan pasien menjadi rentan terhadap infeksi oportunistik oleh mikroba (Sudiono, 2014). Perbandingan atau rasio sel CD4 dan CD8 pada individu normal adalah 2:1 atau dapat diartikan bahwa setidaknya jumlah CD4 dua kali lebih banyak dibandingkan dengan sel CD8 (Kumar, 2002).

b. Prinsip dan Prosedur Pemeriksaan

Tabung reagen mengandung antibodi yang telah ditandai oleh *fluorochrome* dalam jumlah tertentu, ketika ditambahkan sampel, antibodi tersebut akan berfluoresensi bila terkena sinar laser, fluoresensi yang terjadi sebanding dengan jumlah sel yang ada.

Persiapan reagen

- a) Tabung BD TruCOUNT Merupakan tabung yang digunakan untuk menghitung jumlah absolut leukosit dalam darah. tabung ini berisi *lyophilized pellet* yang akan larut apabila ke dalam tabung ditambahkan reagen monoklonal antibodi dan darah utuh. *Lyophilized pellet* akan melepaskan *fluorescent beads* yang telah diketahui jumlahnya.
- b) Reagen BD Tritest CD3/CD4/CD45 Terdiri dari CD4 *fluorescent isothiocyanate* (FITC)/CD8 *phycoerythrin* (PE)/CD3 *peridinin chlorophyll protein* (*perCP*). Merupakan reagen imunofluoresen 3 warna untuk identifikasi dan menghitung jumlah persentase dan absolut limfosit T CD4, limfosit T *helper/inducer* (CD3 CD4 dan limfosit T supresor/sitotoksik (CD3+ CD8) dalam eritrosit (*lysed whole blood*).
- c) *Facs flow*

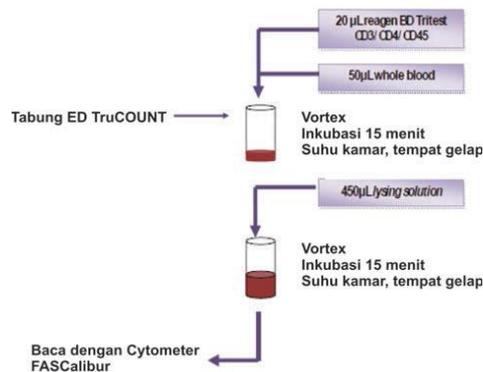
d) Larutan pelisis (1:10)

Cara: 100 µl larutan pelisis ditambah 900 µL air suling.

Prosedur Pemeriksaan :

1. Dimasukkan 20µl reagen tritest CD3/CD4/CD45 dan 50 µl darah lengkap kedalam tabung ED TruCOUNT.
2. Dihomogenkan keduanya lalu di inkubasi selama 15 menit dengan suhu kamar di tempat gelap.
3. Dimasukkan 450 µl larutan pelisis lalu dihomogenkan kembali.
4. Diinkubasi kembali selama 15 menit dengan suhu ruang pada tempat gelap.
5. Dibaca dengan Cytometer EASCalibur (Bastiana dkk, 2009)

Skema kerja pemeriksaan jumlah CD4 dapat dilihat pada Gambar 4.2



Sumber : Bastiana dkk, 2009

Gambar 2.5 Skema Kerja Pemeriksaan CD4

5. Koinfeksi HIV-Tuberkulosis

a. Gejala Klinis

Gejala TB yang pada pasien HIV umumnya sama dengan pasien non HIV.

Gejala utama pasien TB paru adalah sebagai berikut :

- a) Demam, biasanya menyerupai influenza. Panas badan dapat mencapai 40 – 41°C. serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, namun dapat timbul lagi dan begitu seterusnya. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya infeksi kuman tuberkulosis yang masuk.
- b) Batuk/batuk darah, gejala ini sering ditemukan pada penderita tuberkulosis. Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama, mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang dalam jaringan paru yakni setelah berminggu- minggu atau

berbulan-bulan peradangan bermula. Dimulai dari batuk kering (non produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi produktif dan menghasilkan sputum. Keadaan yang lanjut adalah berupa batuk darah karena pembuluh darah yang pecah.

- c) Sesak nafas, sesak nafas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang infiltrasinya sudah meliputi setengah bagian paru paru.
- d) Nyeri dada, nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik/melepaskan nafasnya.
- e) Malaise, penyakit tuberkulosis merupakan penyakit radang yang menahun. Gejala malaise sering ditemukan berupa anoreksia tidak nafsu makan, berat badan menurun, sakit kepala dan nyeri otot (Setiati dkk, 2014).

b. Faktor Resiko

Infeksi tuberkulosis merupakan hasil interaksi kompleks antara lingkungan, host, dan patogen. TB paru lebih awal dalam spektrum infeksi HIV dan sering kali sebelum kondisi AIDS. Peningkatan risiko munculnya TB dalam waktu singkat setelah terinfeksi HIV dapat dijelaskan dengan adanya serokonversi penyakit atau sedang bersamaan terinfeksi HIV dan TB. Berdasarkan hal tersebut, individu yang terinfeksi HIV akan lebih rentan terkena TB, sehingga HIV merupakan faktor risiko utama munculnya tuberkulosis.

Menurut Taha dkk (2011) terdapat dua faktor risiko TB pada pasien HIV yaitu faktor risiko distal dan faktor risiko proksimal. Faktor risiko distal merupakan faktor risiko yang tidak mempengaruhi secara langsung (sosial ekonomi) terhadap terjadinya koinfeksi TB-HIV sedangkan faktor proksimal merupakan faktor yang mempengaruhi secara langsung terhadap terjadinya berupa host (karakteristik pasien) dan lingkungan (Taha dkk, 2011). Dalam penelitiannya tidak ada perbedaan yang signifikan antara kasus dan kontrol mengenai sebagian besar faktor penentu distal seperti luas tempat tinggal, kepemilikan rumah, pekerjaan dan pendapatan. Namun, pada individu lajang dan buta huruf memiliki proporsi yang lebih tinggi dari TB aktif dibandingkan dengan individu yang menikah dan tidak buta huruf. Pada faktor risiko

proksimal jenis kelamin Laki-laki, mempunyai riwayat merokok lebih dari 6 bulan, orang yang mengalami anemia (hemoglobin $<10.0\text{g / dl}$), memiliki jumlah limfosit CD4 kurang dari $200\text{ sel / } \mu\text{L}$, serta memiliki riwayat kontak dengan pasien TB di keluarganya lebih cenderung memiliki TB aktif dan mempunyai proporsi kasus yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (Taha dkk, 2011)

B. Kerangka Konsep

