

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. HIV**

###### **a. Etiologi**

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan salah satu penyakit yang menyerang sel-sel imunitas tubuh manusia. HIV tergolong dalam kelompok virus *retroviridae* serta memiliki keterikatan yang kuat dengan limfosit T. Ciri-ciri dari kelompok retrovirus adalah diselubungi oleh membran lipid, mampu melakukan variasi genetik yang tinggi, memiliki cara khusus untuk memperbanyak diri, dan mampu menginfeksi berbagai jenis vertebrata. Virus HIV pada umumnya terdapat pada cairan tubuh Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA) serta penularannya terjadi melalui kontak dengan cairan tubuh orang tersebut (Ardhiyanti et al., 2015).

Virus HIV dikelompokkan menjadi 2 jenis yaitu HIV-1 dan HIV-2:

- 1) HIV-1, bersifat lebih berbahaya dari HIV-2 dikarenakan proses masuknya virus ke dalam tubuh lebih mudah serta merupakan penyebab utama infeksi HIV di dunia. Virus ini berasal dari simpanse *Pan troglodytes* yang ditemukan di Kamerun Selatan.
- 2) HIV-2, terdapat di Afrika Barat. Berasal dari *Sooty Mangabey* (*Cercocebusatys*), monyet dari Guinea Bissau, Gabon, dan Kamerun.

Pada tubuh manusia, virus HIV masuk ke dalam sel darah putih kemudian merusaknya, sehingga sel darah putih yang memiliki fungsi sebagai pertahanan terhadap infeksi akan mengalami penurunan jumlah. Hal ini mengakibatkan sistem kekebalan tubuh menjadi lemah dan mudah terinfeksi berbagai penyakit lain (Ardhiyanti et al., 2015).

###### **b. Epidemiologi**

Virus HIV sampai saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia meskipun penganggulungannya telah diupayakan di berbagai negara. Pada tahun 2022 diperkirakan jumlah

kasus HIV secara global mencapai 39,0 juta orang serta 630.000 orang meninggal karena terinfeksi HIV (*World Health Organization, 2023*).

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, kasus HIV Di Indonesia mengalami peningkatan pada tahun 2023 pada kelompok suami pekerja seksual dan kelompok MSM (*Man Sex with Man*) dimana kasus ini menyumbang 30% penularan dari suami kepada istri. Akibatnya, terjadi peningkatan kasus HIV baru sebanyak 5.100 kasus per tahunnya pada ibu rumah tangga. Kemenkes juga mencatat hanya 55% ibu hamil yang menjalani tes HIV, dan sebanyak 7.153 positif HIV, serta 76% belum mendapat terapi ARV (Rokom, 2023).

Jumlah ODHIV di Provinsi Lampung yang telah berhasil ditemukan yaitu 5.643, melalui rincian ODHIV *on ART* pada tahun 2022 yaitu 1.206 orang di Bandar Lampung, 508 orang di Lampung Selatan, 219 orang di Lampung Timur, 186 orang di Lampung Tengah, 197 orang di Pringsewu, 196 orang di Metro, 82 orang di Lampung Utara, 80 orang di Tulang Bawang, 57 orang di Tulang Bawang Barat, 34 orang di Tanggamus, 19 orang di Mesuji, 12 orang di Pesisir Barat, 8 orang di Way Kanan, 5 orang di Pesawaran serta tidak ada kasus di Lampung Barat. (Citrawan, 2023)

c. Cara Penularan

Penularan virus HIV terjadi melalui 3 cara, yaitu:

1) Transmisi seksual

Penularan HIV terbesar terjadi melalui hubungan seksual yaitu heteroseksual maupun homoseksual.

a) Penularan virus HIV pada kelompok homoseksual: hubungan seksual secara anogenital adalah tindakan seksual yang memiliki risiko tinggi dalam penularan HIV. Hal tersebut dikarenakan mukosa rektum merupakan bagian yang tipis dan mudah terluka apabila dilakukan hubungan seksual anogenital.

b) Transmisi virus HIV pada heteroseksual: hubungan heteroseksual bisa menyebabkan penularan dari laki-laki kepada perempuan ataupun sebaliknya (Setiarto et al., 2021).

2) Transmisi non seksual

Penularan HIV secara transmisi non seksual terbagi 2 cara, yaitu:

a) Transmisi perental

Penularan ini dapat terjadi karena pemakaian jarum suntikan serta alat penusuk seperti tindik yang terkontaminasi contohnya pada penyalahgunaan narkoba melalui jarum suntik yang dipakai secara bersama-sama.

b) Transmisi transplasental

Transmisi transplasental adalah penularan virus HIV melalui ibu yang terinfeksi virus HIV ke janin dalam kandungannya. Penularan transplasental dapat berlangsung pada waktu mengandung, melahirkan, bahkan saat menyusui. Penularan ini memiliki kemungkinan terjadi sekitar 50%.

c) Transmisi melalui darah atau produk darah

d) Transplantasi organ dan jaringan tubuh yang terinfeksi HIV.

Hal ini berpotensi menularkan HIV pada orang yang menjalani transplantasi organ maupun jaringan, virus HIV dapat menyebar ke seluruh bagian tubuh (Setiarto et al., 2021).

d. Faktor Resiko

Faktor resiko dari infeksi virus HIV yaitu:

- 1) Perilaku-perilaku yang memiliki peluang tinggi terinfeksi HIV, seperti berhubungan seks tanpa kondom dengan pasangan yang berpotensi tinggi, menggunakan narkoba secara intravena (terutama jika jarumnya digunakan secara bersama-sama tanpa disterilisasi terlebih dahulu), serta terlibat dalam hubungan seks yang tidak aman (seperti dengan beberapa pasangan serta pasangan yang diketahui terinfeksi HIV sebelumnya).
- 2) Mempunyai riwayat infeksi menular seksual (IMS).
- 3) Memiliki riwayat menerima transfusi darah secara berkala tanpa menjalani tes penyingkasan.
- 4) Riwayat melukai kulit, sirkumsisi, tato atau *piercing*, dengan menggunakan alat yang tidak disteril (Hidayati et al., 2019).

e. Gejala Klinis

Gejala dan klinis yang menandai seseorang terinfeksi virus HIV yaitu:

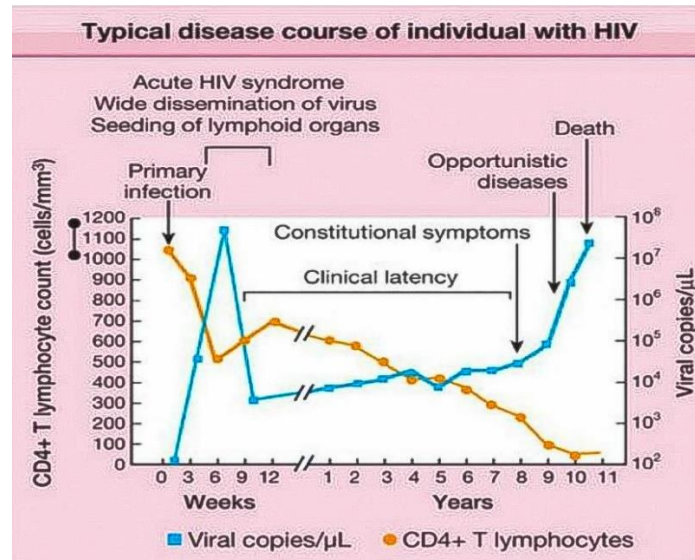
- 1) Kondisi umum, seperti berat badan menurun sebanyak 10% atau lebih, demam dengan suhu melebihi 37,5<sup>0</sup>C selama lebih dari satu bulan; diare selama lebih dari sebulan, dan pembengkakan kelenjar getah bening yang meluas.
- 2) Beberapa masalah kulit seperti *psoriasis*, *folikulitis*, dan kutil kelamin sering muncul pada individu yang terinfeksi HIV meskipun tidak selalu berkaitan dengan HIV.
- 3) Infeksi jamur dengan gejala kandidiasis oral; dermatitis seboroik; maupun kandidiasis vagina yang berulang..
- 4) Adanya *herpes zoster* yang terjadi secara berulang ataupun mengikutsertakan satu atau lebih dermatom, herpes genital yang berulang, moluskum contagiosum, atau kutil kelamin.
- 5) Pernafasan terganggu, seperti batuk dan pilek yang berlagsung di atas sebulan, sesak napas, tuberkulosis, pneumonia berulang, sinusitis kronis atau berulang.
- 6) Gejala neurologis melibatkan peningkatan intensitas sakit kepala yang berkelanjutan dengan penyebab yang tidak diketahui, kejang demam, atau turunnya fungsi kognitif. (Hidayati et al., 2019)

f. Patogenesis

Virus HIV dapat dapat memasuki tubuh seseorang dengan banyak cara, termasuk secara vertikal, horizontal, dan melalui kontak seksual. Selain itu, virus dapat masuk ke sirkulasi sistemik melalui benda tajam yang dapat merusak dinding pembuluh darah atau secara tidak langsung melalui kontak kulit dan seksual. Setelah masuk ke sirkulasi sistemik, virus dapat ditemukan dalam darah dalam waktu empat hingga sebelas hari setelah paparan pertama.(Hidayati et al., 2019).

Virus yang memasuki siklus sistemik seseorang akan menargetkan sel yang memiliki reseptor spesifik CD4, misalnya mikroglia, astrosit, sel dendritik, limfosit, dan monosit-makrofag. Bila virus HIV mendekati dan mengikat sel target dengan interaksi gp120 dengan CD4. Selanjutnya,

ikatan tersebut diperkuat oleh ko-reseptor CXCR4 dan CCR5 , dan protein transmembran gp41 bertanggung jawab untuk menggabungkan membran virus dan membran sel target. Kemudian , enzim *reverse transcriptase*, *integrase*, dan *protease* berfungsi untuk mendukung replikasi (Hidayati et al., 2019).



Sumber: (FKUI, 2018)

Gambar 2.1 Perjalanan klinis infeksi HIV

Replikasi melalui aktivitas enzim *reverse transcriptase*, berasal dari transkripsi terbalik RNA menjadi DNA. Replikasi DNA yang telah melakukan pembentukan kemudian berintegrasi ke genom sel manusia dan kemudian dikatakan proviral DNA. Komponen virus kemudian dilakukan penyusunan mendekati membran sel host, menembus membran keluar dari dalam sel sebagai *virion* baru, yang potensial penyebab infeksi pada sel lain, dan mampu memicu infeksi pada orang lain bila ditransmisikan. Secara perlahan sering waktu, limfosit T yang menjadi salah satu sel target HIV akan tertekan dan semakin menurun melalui berbagai mekanisme, seperti kematian sel secara langsung akibat hilangnya integritas membran plasma oleh karena infeksi virus, *apoptosis*, maupun oleh karena repons imun humoral dan seluler yang berusaha melenyapkan virus HIV dan sel yang telah terinfeksi. Penurunan limfosit T dan CD4 ini menyebabkan penurunan sistem imun sehingga pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme patogen akan

menjadi lemah dan meningkatkan resiko terjadinya infeksi sekunder sehingga masuk ke stadium AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). (Hidayati et al., 2019).

g. Diagnosis

Diagnosis HIV ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium dengan merujuk pada gejala-gejala klinis dan perilaku risiko tinggi individu tertentu.

Diagnosis laboratorium dapat dilakukan dengan 2 metode:

- 1) Secara langsung, virus diisolasi dari sampel, biasanya menggunakan mikroskop elektron dan deteksi antigen virus. Salah satu metode untuk mendeteksi antigen virus yang semakin umum digunakan adalah *Polymerase Chain Reaction* (PCR).
- 2) Secara tidak langsung, deteksinya dilakukan melalui pengamatan respon zat antiseptik, seperti menggunakan ELISA, *Western blot*, *Immunofluorescent Assay* (IFA), atau *Radioimmunoprecipitation Assay* (RIPA) (Daill et al., 2009).

Untuk diagnosis HIV yang sering digunakan, yaitu:

1) ELISA

*Enzyme Linked Immunosorbant Assay* memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi, berkisar antara 98,1% hingga 100%. Biasanya, metode ini memberi hasil positif dalam waktu 2-3 bulan setelah terjadi infeksi. Namun, hasil positif dari metode ELISA perlu dilakukan konfirmasi dengan menggunakan pemeriksaan *Western blot*. Saat ini, metode ELISA telah banyak menggunakan antigen rekombinan, yang sangat spesifik terhadap *envelope* dan *core* virus. Antibodi terhadap *envelope* dapat terdeteksi diseluruh tahap infeksi HIV, sementara antibodi terhadap p24 (*protein core*) yang positif menunjukkan adanya kemajuan infeksi pada penderita.

2) *Western Blot*

Pemeriksaan *Western blot* memiliki tingkat spesifisitas yang cukup tinggi, berkisar antara 99,6% hingga 100%. Namun, pemeriksaan ini

cukup sukar, mahal, serta memerlukan waktu sekitar 24 jam untuk dilakukan. Meskipun demikian, pemeriksaan *Western blot* menjadi suatu keharusan untuk mengonfirmasi hasil positif dari tes ELISA

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

PCR biasanya digunakan untuk:

- a) Pengujian HIV pada bayi ketika masih terdapat zat antibodi maternal yang dapat menngganggu pemeriksaan dengan cara serologis
- b) Menentukan status individu yang seronegatif dalam kelompok risiko tinggi
- c) Pengujian pada kelompok berisiko tinggi sebelum terjadi serokonversi
- d) Uji konfirmasi HIV-2, dikarenakan sensitivitas ELISA masih rendah untuk HIV-2 (Daill et al., 2009)

### h. Pengobatan

Pengobatan kombinasi *Antiretroviral* (ARV) adalah pengobatan terbaik untuk pasien dengan infeksi HIV sampai sekarang. Tujuan yang utama dalam pemberian ARV yaitu untuk mengurangi jumlah virus (*viral load*), dengan harapan dapat membuat status imun pasien HIV meningkat serta menekan terjadinya kematian yang disebabkan oleh infeksi oportunistik (Setiarto et al., 2021). Keberhasilan klinis merupakan terjadinya perubahan klinis pada pendeita HIV contohnya kenaikan berat badan atau pemulihan dari infeksi oportunistik setelah terapi ARV diberikan. Kemudian keberhasilan virologis merujuk pada penurunan jumlah virus dalam darah setelah diberikan ARV. Tujuan dari keberhasilan virologis yaitu mencapai tingkat virus serendah mungkin atau bahkan di bawah ambang batas deteksi yang dikenal sebagai jumlah virus tak terdeteksi (*undetectable viral load*). Sedangkan Keberhasilan imunologis terjadi ketika terdapat perubahan dalam jumlah limfosit CD4 menuju pemulihan, yang ditandai dengan peningkatan yang signifikan setelah pemberian ARV dibandingkan dengan kondisi awal sebelum pengobatan dimulai (Karyadi, 2017)

## 1) Mekanisme Kerja ARV

ARV bekerja berdasarkan siklus replikasi HIV, masing-masing jenis ARV memiliki sasaran yang berbeda pada tahap-tahap siklus replikasi virus tersebut diantaranya :

### a) *Entry* (masuk)

Untuk menginfeksi sel inang, HIV harus terlebih dahulu masuk ke dalam sel T. Proses ini dimulai dengan HIV menempel pada permukaan sel, lalu menyatukan membran luar sel dengan membran sel inang. Enzim *reverse transcriptase*, yang penting dalam replikasi HIV, dapat dihambat oleh obat-obatan seperti AZT, ddC, 3TC, dan D4T, sementara enzim integrase bisa dihalangi oleh obat-obatan seperti *saquinavir*, *ritonavir*, dan *indinavir*.

### b) *Early Replication*

HIV memiliki sifat untuk mengambil alih replikasi genetik dalam sel T. Setelah berinteraksi dengan sel T, HIV melepaskan materi genetiknya ke dalam sel. Virus ini menciptakan enzim *reverse transcriptase* (RT) yang bertanggung jawab untuk menyalin RNA virus menjadi DNA. Antivirus golongan *Nukleosida Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) mengakibatkan pembentukan enzim *reverse transcriptase* yang tidak berfungsi dengan baik karena merusaknya. Sedangkan golongan non-nukleosida *Reverse Transcriptase Inhibitor* (RTI) memiliki kemampuan untuk mengikat enzim *reverse transcriptase* sehingga menghambat fungsinya.

### c) *Late Replication*

HIV memerlukan proses pemotongan DNA inang untuk menyisipkan DNA virusnya dan menggabungkan kembali potongan-potongan DNA tersebut. Enzim yang bertanggung jawab atas penyambungan ini disebut *integrase*. Oleh karena itu, obat *integrase inhibitors* dibutuhkan untuk menghambat proses penyambungan ini.



d) *Assembly* (Perakitan)

Setelah HIV mengambil alih bahan genetik sel, sel tersebut diatur untuk menghasilkan berbagai potongan yang diperlukan untuk pembuatan virus baru. Potongan-potongan ini harus dipotong dalam ukuran yang tepat oleh enzim protease HIV. Oleh karena itu, dalam fase ini, diperlukan obat jenis *protease inhibitor* (PI) untuk mencegah proses penyambungan ini terjadi (Oktafiani and Putrie, 2023).

2) Tujuan Terapi ARV

- a) Mengurangi penyebaran HIV di antara masyarakat
- b) Membantu memulihkan dan menjaga kesehatan sistem kekebalan tubuh (dengan menjaga tingkat sel CD4 tetap stabil)
- c) Mengurangi dampak buruk yang disebabkan oleh HIV
- d) Menghambat pertumbuhan virus seefisien mungkin dan secara konsisten
- e) Mengurangi angka kesakitan dan kematian nyawa yang terkait dengan HIV (Setiarto et al., 2021).

3) Manfaat Terapi ARV

- a) Mengurangi angka kesakitan dan kematian
- b) Mendorong pasien HIV untuk tetap aktif dan produktif
- c) Memperbaiki sistem kekebalan tubuh sehingga kebutuhan akan pencegahan infeksi oportunistik berkurang atau tidak diperlukan lagi
- d) Menurunkan risiko penularan dengan menurunkan viral load atau menjadikannya tidak terdeteksi, namun perlu diingat bahwa orang dengan HIV dan viral load tidak terdeteksi masih dapat menularkan virusnya
- e) Mengurangi biaya perawatan di rumah sakit
- f) Mendorong orang dengan HIV untuk melakukan tes HIV atau mengungkapkan status HIV mereka secara sukarela (Setiarto et al., 2021).

#### 4) Dosis Pemberian ARV

Saat ini ARV terbagi dalam 3 lini, diantaranya :

##### a. Lini 1

Lini pertama biasanya digunakan pada penderita HIV yang baru pertama kali mengonsumsi ARV atau belum pernah mengonsumsi ARV sebelumnya.

Tabel 2.1 Penggunaan ARV lini pertama untuk dewasa

ARV lini pertama untuk dewasa	
Paduan pilihan	TDFa + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDTc
Paduan Alternative	AZTb + 3TC + EFV (atau NVP) TDFa + 3TC (atau FTC) + NVP

Keterangan :

- Jangan memulai TDF jika creatine clearance test (CCT) hitung < 50 ml/menit, atau pada kasus diabetes lama, hipertensi tak terkontrol dan gagal ginjal
- Jangan memulai dengan AZT jika Hb < 10 g/dL sebelum terapi
- Kombinasi 3 dosis tetap (KDT) yang tersedia: TDF + 3TC + EFV

##### b. Lini 2

Resistensi terjadi ketika HIV terus berproliferasi meskipun dalam terapi ARV. Jika kegagalan terapi terjadi dengan paduan NNRTI atau 3TC, hampir pasti terjadi resistansi terhadap seluruh NNRTI dan 3TC. Penggunaan ARV menggunakan kombinasi 2 NRTI + boosted PI menjadi rekomendasi sebagai terapi pilihan lini kedua untuk dewasa, remaja, dan juga anak dengan paduan berbasis NNRTI yang digunakan sebagai lini pertama. Prinsip pemilihan paduan ARV lini kedua adalah pilih kelas obat ARV sebanyak mungkin, dan bila kelas obat yang sama akan dipilih maka pilihlah obat yang sama sekali belum dipakai sebelumnya.

Tabel 2.2 Penggunaan ARV lini dua

Populasi target	Paduan ARV yang digunakan pada lini pertama	Paduan lini kedua pilihan
Dewasa dan remaja ( $\geq 10$ tahun)	Berbasis AZT atau d4T	TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r
	Berbasis TDF	AZT + 3TC + LPV/r
HIV dan koinfeksi TB	HIV dan koinfeksi TB	TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r dosis ganda
	Berbasis TDF	AZT + 3TC + LPV/r dosis ganda
HIV dan HBV Koinfeksi	Berbasis TDF	AZT + TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r

### c. Lini 3

Jika terjadi kegagalan lini kedua maka perlu dilakukan terapi penyelamatan yang efektif. Kriteria yang digunakan untuk penentuan kegagalan terapi lini kedua harus menggunakan kriteria virologis (pemeriksaan HIV RNA). Seperti pada penentuan gagal terapi lini pertama, penentuan kegagalan terapi lini kedua harus dilakukan saat ODHA menggunakan ART lini kedua minimal 6 bulan dalam keadaan kepatuhan yang baik. Tes resistansi genotyping diwajibkan sebelum pindah ke lini ketiga.

Tabel 2.3 Penggunaan ARV lini tiga

Rekomendasi paduan ART lini ketiga	
Dewasa	ETR + RAL + DRV/r
Anak	ETR + RAL + DRV/r

(Kementerian Kesehatan RI, 2014)

## 2. Interleukin-6

### a. Definisi

Merupakan sitokon yang berpengaruh pada hampir semua sistem organ tubuh manusia. Sitokin ini berpartisipasi dalam berbagai proses kekebalan tubuh yang umum dan spesifik, yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel seperti fibroblas, fagosit mononuklear, dan sel endotel pembuluh darah, antara lain, sebagai respon terhadap infeksi

mikroba dan rangsangan sitokin lainnya. (Karnen Garna Bratawidjaja & Iris Rengganis, 2018).

Dalam imunitas nonspesifik, *Interleukin-6* merangsang hepatosit untuk memproduksi APP dan bersama CSF merangsang progenitor disusum tulang untuk memproduksi neutrofil. *Interleukin-6* merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang menghasilkan antibodi, dan IL-6 juga merupakan GF sel plasma neoplastik dalam imunitas spesifik. (Karnen Garna Bratawidjaja & Iris Rengganis, 2018).

Selanjutnya IL-6 berperan dalam keseimbangan Th17 dan Treg, IL-6 menginduksi perkembangan sel Th17 dari sel T naif bersama TGF- $\beta$ , namun sebaliknya IL-6 menghambat diferensiasi Treg yang diinduksi TGF- $\beta$ . Produksi IL-6 berlebihan dapat memicu penyakit autoimun seperti *Sklerosis Multipel* dan *Arthritis Reumatoid* yang menunjukkan sel Th17 sebagai penyebab primer patologi keduanya (Karnen Garna Bratawidjaja & Iris Rengganis, 2018).

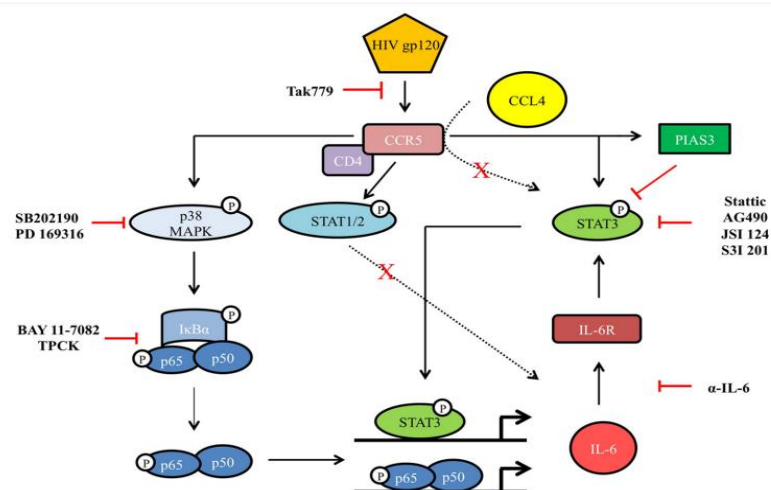
b. Sintesis IL-6 Pada Penderita HIV

Infeksi virus HIV menyebabkan terjadinya inflamasi kronis. Inflamasi adalah suatu reaksi jaringan tubuh untuk menanggapi berbagai macam infeksi. Inflamasi yang diakibatkan oleh masuknya virus HIV ke dalam tubuh akan memicu timbulnya respon imun dalam tubuh. (Karnen Garna Bratawidjaja & Iris Rengganis, 2018)

Pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* tipe-1 (HIV-1), sel dendritik (DC) salah satu sel yang berperan penting dalam menghubungkan imunitas bawaan dan adaptif dengan menginduksi respon imun yang tepat setelah mengenali patogen yang menyerang tubuh. Sel dendritik merupakan salah satu sel pertama yang bertemu dengan HIV-1 pada mukosa, tempat sel tersebut ditampung oleh HIV-1 untuk memfasilitasi penularan. Setelah infeksi terjadi, HIV-1 secara langsung dan tidak langsung memodulasi fungsi DC untuk menghambat pembentukan kekebalan adaptif yang efektif dan meningkatkan aktivasi kekebalan. Selain memfasilitasi masuknya

virus, pengikatan gp120 ke reseptor kemokin di beberapa tipe sel, termasuk monosit/makrofag dan DC, dan juga menginisiasi kejadian sinyal yang mungkin mempunyai implikasi penting bagi patogenesis dengan mempengaruhi tahap infeksi pasca masuk atau dengan memodulasi fungsi seluler selain infeksi. Jalur transduksi sinyal seluler terganggu oleh infeksi HIV, sebaliknya, aktivasinya dapat mengatur kapasitas replikasi HIV-1 atau secara dramatis mempengaruhi fungsi sel. Meskipun reseptor kemokin dan ligannya memainkan peran sentral dalam infeksi HIV dan regulasi kekebalan tubuh, bagaimana jalur sinyal yang dimediasi oleh CCR5 dan CXCR4 berkontribusi terhadap imunopatogenesis infeksi HIV masih kurang diteliti di DC. (Del Cornò et al., 2014).

Reseptor kemokin dan ligannya memainkan peran sentral dalam infeksi HIV dan regulasi kekebalan tubuh, bagaimana jalur sinyal yang dimediasi oleh CCR5 dan CXCR4 berkontribusi terhadap imunopatogenesis infeksi HIV. Jalur pensinyalan yang bergantung pada Pyk2 yang memediasi migrasi DC, memfasilitasi penyebaran HIV-1, serta mengaktifkan *mitogenactivated* protein kinases (MAPKs), yang bertindak sebagai jalur sentral dalam jaringan pensinyalan sel inang. (Del Cornò et al., 2014)



Sumber: Del Cornò et al., 2014

Gambar 2.2 Skema jalur pensinyalan yang diinduksi gp120 di MDDC

Pada sistem imun STAT3 berfungsi sebagai pengatur penting fisiologi DC, memberikan efek yang berbeda dan berlawanan pada pengembangan dan aktivasi DC. Selain itu, STAT3 mewakili perantara penting dalam jalur transduksi sinyal yang dipicu melalui reseptor sitokin, dan terlibat dalam aktivasi transkripsi beberapa gen sitokin serta mikroRNA. STAT3 sebagai perantara pensinyalan kunci yang diaktifkan oleh gp120 di MDDC sebagai bagian dari sirkuit regulasi yang melibatkan jalur MAPK-NF- $\kappa$ B dan sekresi IL-6. Rekonstruksi jalur pensinyalan yang dipicu oleh gp120 di MDDCs melalui penghambatan farmakologis komponen jalur yang dipilih dan pemblokiran aktivitas biologis IL-6 mengungkap aktivasi STAT3 bifasik. Hasil ini menyoroti keberadaan jaringan regulasi baru yang melibatkan STAT3 dan IL-6, yang menunjukkan bahwa dalam MDDC, sinyal HIV-1 gp120 melalui STAT3 berkontribusi terhadap gangguan fungsional dan mendukung infeksi HIV (Del Cornò et al., 2014).

Peningkatan IL-6 juga dapat terjadi pada penyakit selain HIV diantaranya pada tuberkulosis paru, diabetes melitus, jantung koroner, dan hipertensi. IL-6 memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit TB, diantaranya sebagai mediator yang memberi sinyal kepada sel imun lainnya untuk menimbulkan berbagai respon inflamasi. Produksi IL-6 terjadi setelah *Toll Like Receptors* (TLR) berinteraksi dengan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, kemudian IL-6 mengatur difusi atau akumulasi neutrofil di dalam jaringan serta menginduksi diferensiasi sel CD4 menjadi sel T efektor seperti Treg, Th17, Th1 dan Th2. (Wahyudi D, 2021). Sementara pada diabetes melitus, IL-6 juga merupakan salah satu protein inflamasi yang sering ditemukan. IL-6 berhubungan pada memburuknya keadaan peningkatan glukosa darah dengan memicu resistensi insulin sehingga terganggunya fosforilasi reseptor insulin dan substrat reseptor insulin-1 melalui pengaktifan ekspresi SOCS-3 yang menghambat sinyal insulin sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat. (Rehman et al., 2017).

Selain itu pasien hipertensi dan jantung koroner juga memiliki IL-6 dan C-reaktif protein (CRP) yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. IL-6 meningkat sebagai respon terhadap Angiotensin II (ANGII) serta berhubungan dengan peningkatan resiko *infark miocard* dimasa depan. (Chamarthi Bindu, *et al.*, 2011).

### 3. Hubungan Pengobatan ARV Terhadap *Interleukin-6*

Infeksi HIV adalah infeksi kronis yang ditandai dengan penurunan fungsi kekebalan tubuh serta menyebabkan infeksi oportunistik dan keganasan. Selain itu, terdapat pula disfungsi imun yang ditandai dengan terjadinya inflamasi persisten dan pelepasan berbagai sitokin pro serta anti inflamasi yang tidak normal (Akase *et al.*, 2017).

Sitokin merupakan kelompok protein yang memiliki berat molekul rendah dan berfungsi memediasi komunikasi antar sel sistem imunitas di dalam tubuh. Saat terjadi infeksi HIV, sitokin berperan untuk memberi sinyal kimia yang bergantung pada sifat antigen serta reseptor imun yang telah teraktivasi oleh antigen. Infeksi HIV juga menyerang CD4 kemudian menyebabkan pasien mengalami defisiensi imun dan peradangan secara terus menerus (Akase *et al.*, 2017). Namun hal ini dapat ditekan dengan pengobatan ARV. ARV adalah pengobatan yang bertujuan untuk menghambat replikasi HIV (Setiarto *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian Akase *et al.*, (2017) kadar IL-6 pada kelompok pasien HIV yang tidak menjalani pengobatan ARV memiliki median 6,8 ng/L, sementara pada kelompok pasien HIV yang menjalani pengobatan ARV adalah 1,4 ng/L. Tingkat IL-6 dipengaruhi oleh tahap pengobatan, kadar IL-6 tertinggi yaitu pada pasien HIV yang belum memulai pengobatan, diikuti oleh pasien yang sedang menjalani pengobatan lini kedua, sedangkan terendah terdeteksi pada pasien yang sedang menjalani pengobatan lini pertama. Hal ini sejalan dengan penelitian Osuji *et al.*, (2018) yang menyatakan bahwa sitokin pro inflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-6 dan sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10 dan TGF- $\beta$  meningkat secara signifikan pada subyek yang terinfeksi HIV sebelum memulai terapi ARV

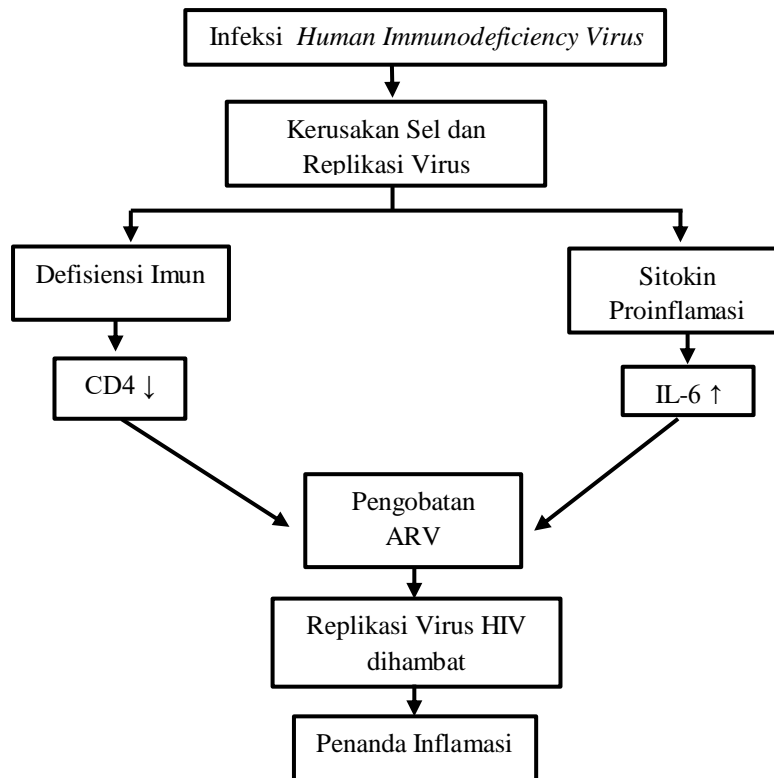
dibandingkan dengan subyek yang terinfeksi HIV dan telah menjalani terapi ARV selama 6 bulan, 12 bulan dan subyek kontrol.

Pada tahun 2020, Okay et al., melakukan penelitian dengan membandingkan sitokin IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , dan IFN-  $\gamma$  pada pasien HIV yang belum pernah menjalani terapi ARV, pasien HIV yang sedang menjalani terapi ARV dan kelompok kontrol, didapatkan hasil kadar IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien HIV yang belum pernah menjalani terapi ARV. Berikutnya Mudrika, et al (2020) melakukan penelitian tentang hubungan viral load HIV dengan kadar IL-6 pada pasien HIV yang belum mendapatkan terapi ARV didapatkan hasil viral load dan kadar IL-6 ditemukan berbeda secara bermakna antara subjek pada stadium klinis dan jumlah sel CD4 yang berbeda, terdapat hubungan positif bermakna antara viral load HIV dengan kadar IL-6 pada pasien HIV yang belum mendapatkan terapi ARV terutama pada kelompok pasien dengan jumlah sel CD4 <200 sel /ul.

Pengukuran kadar sitokin salah satunya adalah IL-6 memiliki hubungan dengan lamanya pengobatan ARV pada pasien HIV sehingga hal ini berperan dalam memantau prognosis penyakit pasien selama menjalani pengobatan ARV (Osuji et al., 2018).

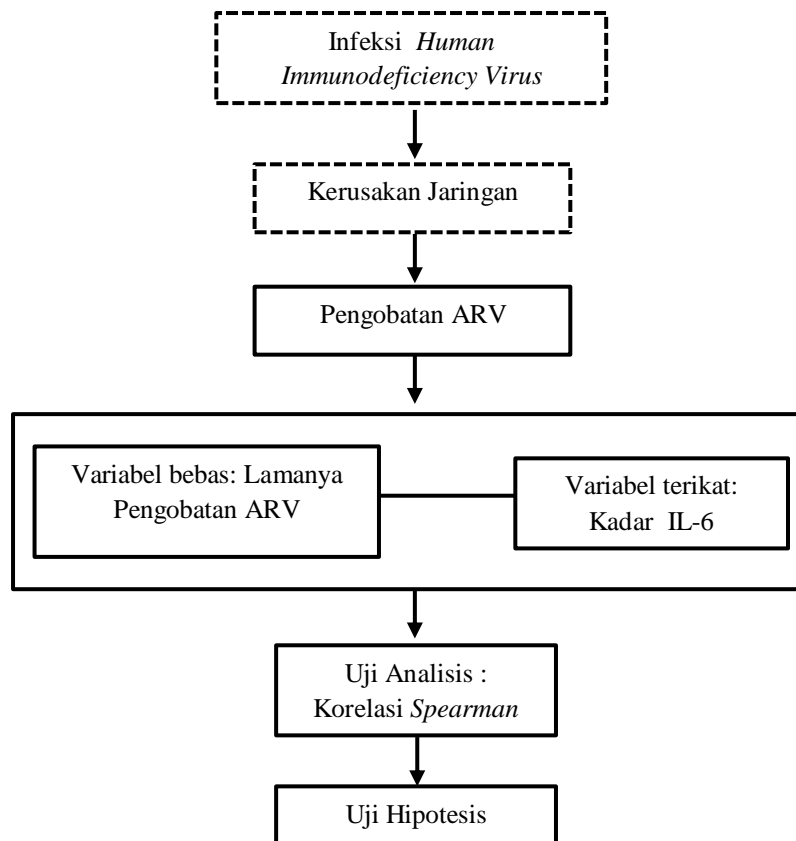


## B. Kerangka Teori



Sumber : Aurelina, 2020; Setiarto et al., 2021  
Gambar 2.3. Kerangka Teori.

## C. Kerangka Konsep



\_\_\_\_\_ = diteliti  
..... = tidak diteliti

Gambar 2.4. Kerangka Konsep Kerangka Konseptual Hubungan Antara Lamanya Pengobatan ARV Terhadap Kadar *Interleukin-6*

#### D. Hipotesis

- Ho : Tidak ada hubungan antara lamanya pengobatan ARV terhadap kadar *Interleukin-6* pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).
- Ha : Adanya hubungan antara lamanya pengobatan ARV terhadap kadar *Interleukin-6* pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).