

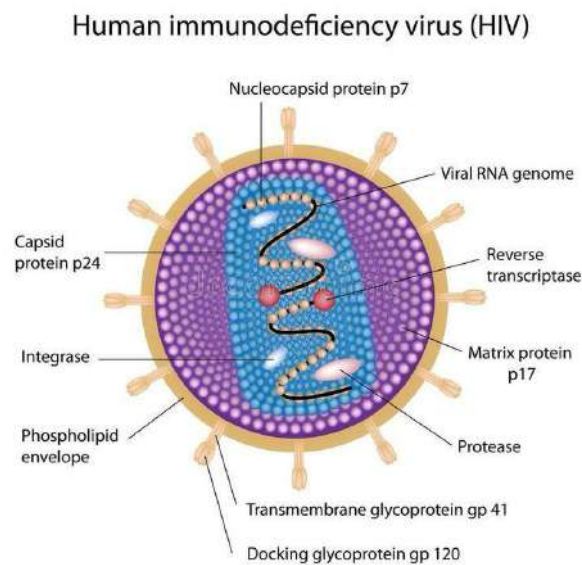
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV adalah singkatan dari Human Immunodeficiency Virus, yaitu virus yang merusak system kekebalan tubuh manusia. Virus adalah mikroorganisme hidup yang berukuran sangat kecil dan hanya dapat dilihat dengan mikroskop electron, sedangkan virus adalah organisme parasit yang hidup di dalam sel sel tubuh manusia (Wahyuni & Susanti, 2019).



Sumber: biologipedia.com

Gambar 2.1. virus hiv

HIV terdiri dari sebuah silinder yang dikelilingi oleh lapisan lemak yang memanjang melingkar. Di Tengah lingkaran tersebut terdapat untai RNA. HIV memiliki tiga gen sebagai komponen struktural dan fungsional, yaitu gag, pol, dan env. Gen gag adalah singkatan dari antigen kelompok, pol adalah singkatan dari polimerase dan env singkatan dari envelope. Gen gag mengkode protein inti. Gen pol mengkodekan enzim pembalikan, enzim transkripsi, protease, dan glikoprotein. Gen env mengkodekan komponen struktural HIV yang disebut glikoprotein. gen lain juga ada yang penting

untuk replikasi virus seperti, rev, nef, vpu, dan vpr (Nadialista Kurniawan, 2021).

a. Siklus Hidup

Infeksi HIV dimulai Ketika glikoprotein selubung HIV (env) mengikat ke CD4 dan reseptor. Kompleks env kemudian diekspresikan oleh trimer yang terdiri dari 3 pasang gp120/gp41. Kompleks ini berfungsi sebagai prantara dalam proses fusi antara selubung virion dan membran sel target. Peningkatan gp120 ke molekul CD4 memfasilitasi pengikatan gp120 ke reseptor kemokin. Peningkatan pada reseptor inti menyebabkan perubahan konformasi pada gp41 yang mengekspos ke bagian hidrofobik (fusi peptide) yang mengikat membran dan mengikat fusi virus. Ketika virion memasuki sel, enzim kompleks nukleoprotein menjadi aktif dan siklus reproduksi dimulai. Nukleoprotein inti virus dipecah, kemudian berkat transkripsi balik, gen RNA HIV ditranskripsi menjadi dsDNA, kemudian DNA virus masuk ke inti sel inang. Enzim integrase juga masuk ke dalam inti dan mengkatalisis fusi virus. DNA dengan inang. DNA virus HIV yang terintegrasi disebut provirus. Transkripsi gen DNA proviral terintegrasi diatur oleh LTR (long terminal repeat), sedangkan sitokin atau rangsangan fisiologis lainnya pada sel T atau makrofag seperti IL-2, TNF, IL-3, IFN- γ dan GM-CSF akan memfasilitasi transkripsi gen virus. Produksi transkrip gen RNA virus lengkap dan berbagai gen virus yang diekspresikan sebagai protein menunjukkan bahwa sintesis partikel virus telah selesai. Produksi partikel virus dewasa mungkin melibatkan lisis sel, suatu mekanisme yang mempengaruhi sitopatologi HIV. Setelah transkripsi gen yang berbeda, protein virus disintesis di sitoplasma, kemudian partikel virus dirakit dengan merangkum gen proviral dalam kompleks nukleoprotein yang terdiri dari protein gag dan enzim pol yang diperlukan untuk siklus integrasi berikutnya. Ini nukleoprotein kemudian dibungkus dalam selubung membran dan dilepaskan melintasi membran sel oleh sel dengan cara bertunas (Amalia Yulia Rahmawati, 2020).

b. Patogenitas Virus

Perjalanan penyakit HIV dimulai dengan infeksi akut yang hanya sebagian dikendalikan oleh respon imun spesifik dan berkembang menjadi infeksi kronis progresif pada jaringan limfoid primer. Virus masuk ke dalam tubuh tergantung lokasinya, limfosit T CD4⁺ dan monosit di dalam darah atau limfosit T CD4⁺ dan makrofag di jaringan mukosa merupakan sel-sakit yang pertama kali terinfeksi. Sel dendritik di kelenjar getah bening kemudian menularkan virus ke sel T melalui kontak sel ke sel. Jumlah virus di kelenjar akan berlipat ganda dalam beberapa hari menyebabkan viremia, menyebabkan sejumlah besar partikel HIV dalam darah disertai sindrom HIV akut. Viremia menyebabkan virus menyebar ke seluruh tubuh dan menginfeksi limfosit T monosit dan makrofag di jaringan limfoid perifer. Sistem imun spesifik kemudian mengendalikan infeksi tersebut, ditandai dengan berkurangnya jumlah virus dalam darah, meski masih dapat dideteksi. Infeksi akut awalnya ditandai dengan infeksi sel memori CD4⁺ pada jaringan limfoid mukosa dan banyak sel yang terinfeksi mati. Setelah infeksi akut, fase kedua terjadi di kelenjar getah bening dan limpa, tempat dimana virus bereplikasi dan menghancurkan jaringan. Pada masa ini, sistem kekebalan tubuh sudah mampu mengendalikan sebagian besar infeksi, ilmiah yang disebut fase laten. Hanya sejumlah kecil virus yang diproduksi selama fase laten. Hanya sejumlah kecil virus yang diproduksi selama fase laten, dan sebagian besar sel T dalam darah tidak mengandung virus. Namun, penghancuran sel T oleh virus HIV di jaringan limfoid terus berlanjut, menyebabkan jumlah sel T menurun secara bertahap seiring berjalannya waktu (Amalia Yunia Rahmawati, 2020).

c. Distribusi Penderita

Di Indonesia, jumlah kasus HIV positif dalam waktu 5 tahun terakhir terutama meningkat pada tahun 2015. Jumlah kasus HIV positif sebanyak 30.935 pada tahun 2016, meningkat menjadi 41.250 kasus baru pada tahun 2017. Jumlah infeksi baru masih meningkat 48.300 pada tahun Indonesia. Pada tahun 2019, jumlah kasus mengalami penurunan sebanyak 46.659 kasus dan kembali meningkat pada tahun 2009 hingga mencapai 50.282

kasus pada tahun 2019, infeksi HIV paling banyak terjadi pada kelompok usia subur yaitu 25-49 tahun dengan angka 70,4% (Abbott, 2018).

d. Penularan HIV

Hanya dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi melalui darah atau cairan tubuh. Dosis virus dapat menentukan memungkinkan terjadinya infeksi, semakin besar jumlah virus maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya infeksi (Kantiandagho) di dalam cairan tubuh yang terinfeksi HIV, jumlah virusnya sangat beragam. Jumlah virus yang ditemukan pada darah sebanyak (10-50/mm²), pada air mani dan cairan vagina (10-50/mm²), pada cairan otak sebanyak (10-10.000/mm²). Sedangkan pada ASI, urine, air mata dan keringat, hanya terdapat dalam jumlah yang sangat sedikit, yaitu <1/mm² sehingga tidak mengandung potensi infeksi, Terdapat empat cara penularan HIV, yaitu

- 1) Secara vertikal, yaitu dengan ibu yang mengidap HIV kepada anaknya (*mother to-child-transmission/MTCT*). Penularan ini dapat terjadi Ketika hamil, persalinan, dan setelah melahirkan melalui pemberian air susu (ASI)
- 2) Dengan berganti kelamin, melalui vagina, mulut atau anus. Hubungan seksual adalah salah satu penyebab utama penularan HIV di seluruh dunia, karena HIV ditemukan dalam air mani, cairan vagina, atau cairan serviks. Resiko penularan HIV saat melakukan hubungan seks anus lebih tinggi dibandingkan saat melakukan hubungan seks vagina, karena anus mempunyai mukosa dubur yang tipis dan mudah robek. Akibatnya saat berhubungan seksual akan mudah rusak sehingga menyebabkan virus mudah masuk ke dalam tubuh dan menyebabkan infeksi.
- 3) Horizontal, yaitu kontak langsung dengan darah atau produk darah yang terinfeksi. Darah merupakan media penularan HIV yang sangat baik. Penularan dapat terjadi jika cairan tubuh langsung masuk ke aliran darah, sering terjadi pada orang yang menerima transfusi darah atau produk darah yang tidak dites HIV.
- 4) Penularannya melalui jarum suntik yang terkontaminasi hal ini biasa terjadi di antara pengguna narkoba suntik (penasun) yang menggunakan

jarum suntik yang tidak steril untuk membuat tato. Selain itu dapat terjadi pada petugas Kesehatan di rumah sakit akibat kecelakaan tertusuk jarum yang terkontaminasi.

e. Diagnosis HIV

1) Isolasi virus

HIV dapat dikultur dari limfosit darah tepi. Teknik isolasi virus yang paling sensitive melibatkan kultur bersama spesimen uji dengan monosit yang tidak terinfeksi yang distimulasi dengan mitogen yang dikumpulkan dari darah tepi. Perkembangan virus dideteksi dengan menguji keberadaan aktivitas reverse transkriptase virus atau antigen spesifik virus (p24) dalam supernatan kultur setelah 7 hingga 14 hari. Kebanyakan orang yang positif memiliki antibody HIV-1 di tubuhnya akan memiliki virus yang dapat dibiakkan dari sel darahnya. Namun Teknik ini dibatasi hanya pada penelitian karena memakan waktu dan membosankan.

2) Serologi

Tes yang digunakan untuk mengukur antibodi adalah EIA (enzyme-linked immunoassay). Tes ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih dari 98% apabila diperoleh hasil positif pada sampel serum, maka hasil tersebut harus dipastikan dengan pengujian ulang menggunakan teknik western blot. Teknik ini mampu mendeteksi antibodi terhadap protein HIV dengan berat molekul spesifik. Biasanya, antibodi dapat dideteksi dalam waktu 6 hingga 12 minggu setelah infeksi, sedangkan dalam waktu 6 bulan, Sebagian besar orang akan dites positif. Sangat jarang infeksi HIV bertahan lebih dari 6 bulan tanpa menimbulkan respons antibodi yang terdeteksi.

3) Deteksi antigen virus atau asam nukleat

Untuk mendeteksi RNA virus pada sampel klinis rutin menggunakan tes amplifikasi seperti tes RT-PCR, DNA PCR dan DNA. RT-PCR menggunakan metode enzimatik yang digunakan untuk memperkuat RNA HIV. Tes molekuler sangat sensitif dan merupakan dasar untuk menentukan viral load dalam plasma. Pengujian tersebut dapat menjadi

pengujian kuantitatif jika menggunakan standar acuan dan harus menyertakan control positif dan negatif dalam setiap pengujian. Selama pemantauan, efektivitas pengobatan antiretoviral dan sebagai prediktor penting dari memburuknya penyakit, dapat diamati dari tingkat RNA HIV

2. Cluster of differentiation 4 (CD4)

CD4 merupakan istilah dari molekul permukaan leukosit yang dapat dikenali oleh antibody. CD4 merupakan salah satu subpopulasi limfosit T. CD4 merupakan sel T pembantu yang dapat mengenali antigen yang diikat oleh MHC-II pada antigen presenting cell (APC) atau sel penyaji antigen. Jumlah CD4 biasanya menjadi suatu indikasi Kesehatan system kekebalan tubuh yang dapat diukur melalui tes laboratorium flow cytometry. 4 flow cytometry merupakan instrument canggih dalam bidang imunologi yang dapat digunakan untuk immunophenotyping, annalisis respon spesifik antigen, sitokin intraseluler, proliferasi, dan apoptosis. Immunophenotyping adalah aplikasi flow cytometry yang banyak digunakan. Penerapan paling sederhana dari immunophenotyping melibatkan pewarnaan dengan antibody terkonjugasi fluorokrom yang ditargetkan terhadap antigen yang ada pada permukaan sel. Keuntungan *Flow cytometry* adalah dapat digunakan sebagai alat untuk menganalisis berbagai macam sampel dalam waktu singkat, memberikan informasi penting mengenai pertanyaan-pertanyaan menarik yang muncul di berbagai bidang penelitian Kesehatan, terutama yang berkaitan dengan sel. Jumlah CD4 pada orang normal berkisar antara 500 hingga 1400 sel/mm³. Penurunan atau peningkatan jumlah CD4 dapat terjadi karena faktor yang menyebabkan penurunan atau peningkatan jumlah sel darah putih sebesar tersebut. Faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penurunan jumlah CD4 antara lain infeksi, pengobatan, atau penyakit kronis lainnya. Pada saat yang sama, penurunan jumlah CD4 dikaitkan dengan infeksi virus dan bakteri. (Borrego, 2021).

a. Penyebab penurunan CD4

Penurunan dramatis jumlah sel-sel CD4 dapat disebabkan karena :

- 1) HIV dapat menyerang, membubuh ataupun melumpuhkan sel-sel CD4 yang sangat dibutuhkan untuk pemekaran cadangan limfoid CD4+.
- 2) Merosotnya jumlah sel-sel CD4 dapat pula disebabkan oleh adanya sekresi substansi toksik terhadap sel T CD4+, yang diinkubasi oleh HIV terhadap sel CD4 tertentu.
- 3) Telah dibuktikan bahwa protein selubung virus (gp120) yang berada pada permukaan sel inang yang telah diinfeksi HIV akan berkaitan dengan molekul CD4 pada sel-sel tubuh yang tidak diinfeksi. Reaksi antara 2 molekul akan mengakibatkan berfungsinya membrane sel inang yang tidak terinfeksi dengan membrane sel yang sudah terinfeksi sehingga terbentuk sinsitium atau sel datia multinuclear yang mengandung HIV. Terbentuknya sel datia diikuti oleh sitolisis yang menyebabkan kematian sel dalam waktu yang sangat pendek (subowo, 2010).

Penjelasan alternatif mengenai kemungkinan penurunan jumlah sel CD4+ pada infeksi HIV juga dikemukakan oleh wolthers, yaitu gangguan renewal CD4+ secara aktif karena kerusakan yang terjadi oleh virus dan system imun tidak mampu mengatasi kehilangan kronis CD4+ yang terjadi terus menerus setiap hari karena keterbatasan regenerasi (kresno,2013)

b. Beberapa faktor yang berhubungan dengan kadar CD4, antara lain :

1) Usia

Pengaruh usia terhadap jumlah CD4 berhubungan dengan aktivitas timus, yang tampaknya menjadi aktif Kembali pada kasus leukopenia, khususnya HIV, yang ditunjukkan melalui CT scan. Dan dikatakan bahwa orang muda mempunyai cadangan timus lebih besar dibandingkan orang tua. Selain itu, usia lanjut juga dikaitkan dengan penurunan imunitas fisiologis, yang mengakibatkan peningkatan sikotin interleukin 6 (IL-6) dan tumor necrosis factor alpha (TNF) usia yang lebih tua dikaitkan dengan tingkat IL-6 yang lebih tinggi. Studi kasus-kontrol lainnya dalam uji klinis acak telah mengkonfirmasi bahwa peningkatan kadar IL-6 dan

hs-CRP dalam plasma dapat memprediksi kematian dan penyakit oportunistik.

2) Jenis kelamin

Hubungan antara jenis kelamin dan peningkatan jumlah CD4 seringkali berkaitan dengan tingkat kepatuhan pengobatan. Atau perilaku mencari pengobatan yang berbeda pada laki-laki dan Perempuan, dengan beberapa penelitian melaporkan bahwa laki-laki yang dari ke layanan kesehatan dengan infeksi HIV berada pada stadium lebih lanjut dibandingkan perempuan, mekanisme yang mendasari perbedaan variasi jumlah CD4 antara laki-laki dan perempuan adalah perbedaan genetik dimana kromosom X membawa gen kekebalan yang penting, termasuk TOLL-like receptor 7 (TLR7), yang mengkode sensor patogen forkhead kotak. P3 (FOXP3), merupakan factor transkripsi kunci dalam mengatur respons imun dan 10% dari semua mikroRNA memiliki peran pengaturan *pleiotropic*.

3) Kadar CD4 awal

Dikatakan semakin tinggi jumlah CD4 awal sebelum ART maka peningkatan yang terjadi akan semakin besar. Robbins dkk menyatakan bahwa jumlah CD4 di bawah 200 sel/mm³ mengakibatkan kegagalan pengobatan hampir dua kali lipat dibandingkan pada pasien dengan jumlah CD4 awal di atas 200 sel/mm³. Pasien dikatakan mempunyai tanggapan yang baik terhadap ART jika setiap tahun mereka melihat peningkatan jumlah CD4 sebesar 50-15 sel/m³, dengan tanggapan cepat yang kita lihat dalam 3 bulan pertama.

4) Status gizi

Malnutrisi atau BMI rendah 321 mengakibatkan gangguan aktivasi dan proliferasi sel T, ekspresi sikotin, dan regulasi adipokin. D4 merupakan molekul reseptor yang terletak di permukaan sel T. Ketika jumlah sel T berkurang menjadi, maka jumlah CD4 menjadi juga berkurang. Sitokin merupakan glikoprotein yang mengatur aktivitas diferensiasi sel T. malnutrisi menurunkan produksi sikotin, sehingga diferensiasi sel T terganggu (Aurelina, 2020).

c. Peran CD4 terhadap pathogenesis HIV

Mekanisme utama infeksi HIV adalah virus akan menyerang limfosit T CD4+, menurunkan fungsi sistem kekebalan tubuh, sehingga menyebabkan defisiensi imun. Pada tahap awal infeksi/infeksi primer, penderita seringkali tidak menunjukkan gejala dan hanya mengalami sedikit perubahan pada sistem kekebalan tubuh. Fase ini terjadi terutama di jaringan mukosa daripada di sistem darah tepi, terutama di mukosa saluran cerna, dimana sering terlihat penurunan sel T CD4+ yang signifikan dan fase ini biasanya dapat berlangsung hingga tiga bulan hingga serokonversi terjadi. Ketika antibodi spesifik HIV dapat dideteksi di dalam darah. Tingginya kadar virus dalam darah dan CD4+ nilai jumlah sel T kurang dari 4 (Adquisiciones et al., 2019).

Populasi manusia dibagi menjadi 8 komponen yaitu penduduk rentan tidak terdidik sebanyak orang, rentan terdidik sebanyak orang, rentan terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 > 500 sel/mm³ namun tidak menyadarinya. Tentang statusnya, orang yang terinfeksi HIV memiliki jumlah CD4 > 500 sel/mm³ dan mengetahui kondisinya dan telah mendapat pengobatan, mengidap AIDS berat (penyakit yang melumpuhkan sistem kekebalan tubuh) dan tidak menyadari kondisinya dengan sendirinya (Watraton et al., 2021).

d. Pemeriksaan CD4

Pemeriksaan CD4 menunjukkan peningkatan CD4 dan imunitas pada pasien HIV, tes CD4 melengkapi pemeriksaan klinis untuk mengidentifikasi pasien yang memerlukan pengobatan profilaksis untuk masyarakat infeksi otot dan mendapatkan pengobatan ARV. Rata rata penurunan jumlah CD4 adalah sekitar 70-100 sel/mm³/tahun, dengan peningkatan setelah penggunaan ARV sebesar 50-100 sel/mm³/tahun. Tingkat CD4 pada pasien HIV dan peningkatan produksi virus (Sarifatun, 2022).

3. Viral Load

a. Definisi viral load

Viral load merupakan penanda laboratorium yang rutin digunakan dalam penatalaksanaan pasien HIV/AIDS selain untuk memprediksi perkembangan penyakit dan/atau hasil pengobatan, pasien yang biasanya memiliki jumlah sel T CD4 kurang dari 500/mm³ dan viral load RNA HIV lebih besar dari 10.000 kopi/ml adalah subjek yang menerima ART. Penderita dengan viral load yang tinggi dapat berkembang menjadi AIDS dalam waktu yang lebih singkat karena produksi virus dalam jumlah besar yang akan merusak sel T CD4 hingga kurang dari 200 sel/ul, oleh karena itu, secara singkat dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi tingkat viral load, semakin rendah jumlah CD4-nya (Crystallography, 2016).

b. Peranan viral load terhadap pathogenesis HIV

Retrovirus tidak dapat bereplikasi di luar sel inang dan tidak mengandung asam deoksiribonukleat (DNA). Patogenesis infeksi HIV meliputi siklus hidup, lingkungan sel inang, dan jumlah virus yang menginfeksi seseorang. Begitu memasuki tubuh, partikel virus berkaitan dengan molekul reseptor CD4- sel, berfusi di dalam membran sel atau melalui endositosis, dan kemudian memasuki sel. Sel yang terinfeksi HIV kemudian memasuki sistem limfatik dan diangkut ke pembuluh limfatik dan jaringan limfoid, tempat HIV bereplikasi secara produktif (Fazilah, 2020).

Virus HIV membuka cangkang bulatnya untuk melepaskan RNA. RNA ini memerlukan transkripsi terbalik dan integrasi DNA. Virus aktif biasanya menginfeksi sel yang memiliki reseptor CD4. Sel yang terinfeksi kemudian melepaskan virus lain untuk menginfeksi sel sehat lainnya. Beberapa virus HIV ditularkan melalui sistem limfatik. Makrofag memiliki peranan dalam perjalanan infeksi HIV. Pada infeksi akut, makrofag menjadi terinfeksi HIV, yang tidak bisa dibaca oleh limfosit CD4. Sekali terinfeksi, makrofag berperan sebagai antigen presenting cell, dimana berperan sebagai respon imun yang membantu untuk memproduksi antibody dan cytotoxic

CD8 lymphocyte. Makrofag juga membantu respon imun untuk menekan jumlah viral load (Fazilah, 2020).

Sekali sel terinfeksi HIV, virus tersebut hanya dapat dihilangkan dengan menghancurkan sel itu sendiri, Apoptosis terlibat dalam penolakan sel T Ketika infeksi HIV terjadi. Pada infeksi HIV akut, limfosit yang terdeteksi mengalami apoptosis, yang menunjukkan hasil kekebalan aktiv {Formatting Citation}.

c. Pemeriksaan Viral load

Metode atau Teknik pemeriksaan yang digunakan yakni:

1) Polymerase Chain Reaction (PCR)

Saat ini, tes yang paling sensitif adalah amplifikasi asam nukleat RNA HIV dalam plasma menggunakan metode PCR. Penelitian ini didasarkan pada amplifikasi target menggunakan enzim reverse transkripsi-polimerase rantai (RT-PCR), yang mengubah RNA menjadi DNA. Metode yang sangat sensitive dapat mendeteksi RNA HIV antara 50-75000 kopi/ml. Antikoagulan yang digunakan pada penelitian ini adalah ethylene diamine tetra acetate (EDTA) dan acid citrate dextrose (ACD) (Durman, 2016).

2) Branched Chain Deoxyribonucleic acid (b-DNA)

Pemeriksaan kuantitatif virus HIV juga dapat dilakukan dengan menggunakan metode hibridisasi b-DNA, yang didasarkan pada amplifikasi sinyal DNA yang berbeda. Pengujian ini sangat sensitif dan dapat mendeteksi hingga 50 kopi RNA/ml plasma (Durman, 2016).

3) Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA)

Dalam pengujian NASBA, asam nukleat diisolasi melalui lisis, dan RNA virus diikat ke mikropartikel silikon dioksida (silika), diikuti amplifikasi isothermal (target amplification) memakai reverse transcriptase, RNase H, dan T7 RNA polymerase. Sensitivitas pemeriksaan itu 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 (Durman, 2016).