

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)
 - a. Etiologi

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan jenis RNA yang spesifik menyerang sistem imun tubuh dan menyebabkan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) (Alamsyah dkk, 2021). Target utama virus ini adalah sel limfosit CD4⁺, sel ini merupakan jenis sel darah putih yang membantu melawan infeksi oleh banyak virus, bakteri, jamur dan parasit serta beberapa jenis kanker. Infeksi HIV mengakibatkan kerusakan pada sel-sel CD4⁺. Seiring berjalannya waktu, jumlah sel CD4⁺ akan terus menurun hingga mencapai tingkat sangat rendah sehingga jumlah sel yang tersisa tidak mampu melawan infeksi secara efektif, hal ini mengakibatkan munculnya gejala atau komplikasi (Purnamawati, 2016).

HIV tergabung dalam famili *retrovirus* dengan sub famili *lentivirus* yaitu virus berselubung dengan enzim *reverse transcriptase* yang mampu mensistesis salinan DNA dari genom RNA (Alamsyah dkk, 2021). Terdapat dua tipe HIV, yaitu:

- 1) HIV-1, Merupakan agen penyebab pandemi HIV di seluruh dunia. Reservoir laten HIV-1 terbentuk sejak awal selama infeksi akut, replikasi berkelanjutan dapat terjadi pada jaringan limfoid karena penetrasi obat yang buruk (Saleh *et al.*, 2017).
 - 2) HIV-2, Berbeda dengan HIV-1, HIV-2 jauh lebih virulen dan kecil kemungkinannya untuk berkembang menjadi AIDS. Infeksi HIV-2 umumnya asimtomatik dan kurang menular dengan tingkat penularan seksual lima kali lipat lebih rendah dan tingkat penularan vertikal 20 hingga 30 kali lipat lebih rendah dari ibu ke anak. HIV-2 terutama terbatas di Afrika Barat (Saleh *et al.*, 2017).
- b. Epidemiologi

Virus HIV masih menjadi tantangan besar dalam masalah kesehatan di dunia, hingga saat ini sekitar 42,3 juta jiwa terenggut akibat infeksi virus HIV

(*World Health Organization*, 2024). Tahun 2023, sekitar 39,9 juta orang di dunia bertahan hidup dengan HIV dengan total 1,3 juta kasus baru pasien terinfeksi HIV (UNAIDS, 2024).

Indonesia menjadi negara penyumbang kasus HIV yang cukup tinggi. Luasnya wilayah dan jumlah penduduk yang besar menjadikan Pola endemi HIV di Indonesia sangat kompleks. Lebih dari 260 juta penduduk yang tinggal di 514 kabupaten/kota, 90% diantaranya melaporkan kasus HIV dan AIDS, hal ini menjadikan upaya penanggulangan HIV/AIDS sebagai tantangan besar. Pada tahun 2020 diperkirakan terdapat sekitar 543.100 orang dengan HIV dan AIDS (ODHA) (Kurniawati, 2022). Jumlah estimasi orang dengan HIV (ODHIV) tahun 2024 di Indonesia sekitar 503.261 orang. Diantaranya terdapat 351.378 ODHIV mengetahui status HIV mereka, dari jumlah tersebut sebanyak 179.659 ODHIV sedang mendapat pengobatan ARV (Kemenkes RI, 2024).

Badan Pusat Statistik Provinsi Lampung mencatat data jumlah kasus baru HIV/AIDS tahun 2023 di Provinsi Lampung mencapai angka 187 ODHIV dengan tiga kasus tertinggi diantaranya 11 (5,9%) penduduk Lampung Tengah, 24 (12,8%) penduduk Pringsewu, dan Kota Bandar Lampung menduduki posisi tertinggi pertama yaitu 114 (60,9%) kasus baru (Badan Pusat Statistik, 2024).

c. Cara Penularan

Perilaku seksual menjadi faktor utama penularan HIV/AIDS. Faktor lain diantaranya riwayat infeksi dari orang tua atau penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Seks anal merupakan salah satu perilaku seksual yang dapat menularkan HIV/AIDS, begitu pula dengan penggunaan berbagai obat terlarang (narkotika) melalui cairan infus (Astuti, Ratnasari & Kurniati, 2023). Penularan HIV terjadi melalui tiga cara, yaitu:

- 1) *Mother-To-Child-Transmission* (MTCT) yaitu penularan vertikal terjadi ketika ibu yang mengidap HIV menularkan virus kepada anaknya. Proses penularan ini dapat berlangsung selama masa kehamilan, persalinan, dan suplai air susu ibu (ASI). Angka infeksi HIV pada masa kehamilan sekitar 5-10%, saat melahirkan 10-20%, dan saat menyusui sekitar 10-20% (Alamsyah dkk, 2021).
- 2) Transeksual (homoseksual ataupun heteroseksual). HIV dapat ditemukan dalam cairan semen, cairan vagina dan cairan serviks. Konsentrasi virus dalam

cairan semen cenderung meningkat ketika terjadi peningkatan jumlah limfosit di dalamnya. Hubungan seksual tanpa pengaman dengan individu yang terinfeksi HIV merupakan penularan yang paling umum terjadi (Alamsyah dkk, 2021).

- 3) Penularan secara horizontal yaitu kontak antara darah atau produk darah yang terinfeksi. Untuk memungkinkan penularan, cairan tubuh harus langsung masuk ke dalam aliran darah. Situasi ini terjadi pada individu yang menerima transfusi darah tanpa menjalani tes skrining HIV (Alamsyah dkk, 2021).
- 4) Penularan juga dapat terjadi melalui penggunaan jarum suntik yang terkontaminasi oleh obat-obatan terlarang. Pengguna narkoba suntik yang menggunakan jarum suntik secara bersama-sama dan penggunaan jarum tato yang tidak steril berisiko tinggi terhadap penularan HIV (Alamsyah dkk, 2021).

Tabel 2. 1 Risiko penularan HIV per paparan dari individu HIV-positif

Jenis paparan	Perkiraan risiko penularan HIV per paparan
Hubungan seks anal reseptif	1 dari 90
Hubungan seks anal reseptif dengan ejakulasi	1 dari 65
Hubungan seks anal reseptif tanpa ejakulasi	1 dari 170
Hubungan seks anal insertif	1 dari 666
Hubungan seks anal insertif yang tidak disunat	1 dari 161
Hubungan seks anal insertif dan disunat	1 dari 909
Hubungan seks vaginal reseptif	1 dari 1000
Hubungan intim lewat vagina	1 dari 1219
Percikan air mani ke mata	<1 dari 10.000
Seks oral reseptif (memberikan <i>fellatio</i>)	<1 dari 10.000
Seks oral insertif (menerima <i>fellatio</i>)	<1 dari 10.000
Transfusi darah (satu unit)	1 dari 1
Cedera akibat tusukan jarum	1 dari 333
Berbagi peralatan suntik (termasuk <i>chemsex</i>)	1 dari 149
Gigitan manusia	<1 dari 10.000

Sumber : (Cresswell *et al.*, 2016)

d. Faktor Risiko

Perangai seseorang yang menimbulkan risiko tinggi terjangkit virus HIV diantaranya:

- 1) Melakukan hubungan seks anal atau vaginal tanpa menggunakan kondom
- 2) Mengidap penyakit infeksi menular lain seperti sifilis, herpes, klamidia, gonore, dan vaginosis bakterial
- 3) Penggunaan alkohol atau obat-obatan terlarang yang berbahaya dalam konteks perilaku seksual

- 4) Jarum suntik, alat suntik atau peralatan suntik lainnya yang terkontaminasi digunakan secara bersama-sama
 - 5) Menerima suntikan, transfusi darah, atau transplantasi jaringan yang tidak aman
 - 6) Prosedur medis meliputi pemotongan, penusukan dan cedera tertusuk jarum yang tidak steril oleh petugas kesehatan (*World Health Organization*, 2024).
- e. Gejala Klinis
- 1) Gejala Infeksi Tahap Awal

Infeksi HIV tahap awal tidak memperlihatkan gejala yang menonjol sejak awal terinfeksi hingga bertahun-tahun. Oleh karena itu, sebagian orang yang terinfeksi tidak memperlihatkan adanya gejala infeksi HIV tahap awal. Virus HIV berada dalam aliran darah seseorang yang terinfeksi, sehingga dapat mudah menular ke individu lain (Purnamawati, 2016).

- 2) Gejala Infeksi Tahap Menengah

Pada tahap ini gejala yang muncul cukup jelas, seperti flu berulang, lemas, batuk, demam, berkeringat, nyeri otot, dan membesarnya kelenjar limfe. Gejala lainnya berupa infeksi kulit dan mulut seperti sariawan (Purnamawati, 2016).

- 3) Gejala Infeksi Tahap Akhir

Gejala pada tahap akhir infeksi dikenal dengan gejala AIDS, meliputi penurunan berat badan yang drastis, diare berkepanjangan, batuk disertai dengan sesak nafas (infeksi paru-paru, TBC), bintik atau bengkak berwarna merah muda atau ungu (*sarcoma kaposi*), sakit kepala, kecemasan, dan infeksi otak (Purnamawati, 2016).

Tabel 2. 2 Tabel stadium klinis gejala HIV

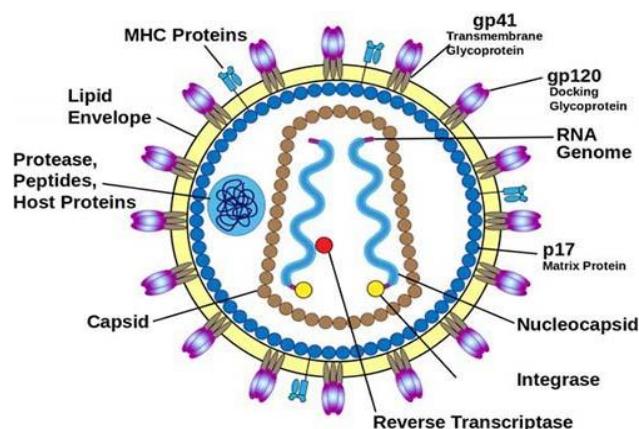
Stadium klinis 1	Stadium klinis 2	Stadium klinis 3	Stadium klinis 4
<i>Asimptomatik</i>	Berat badan turun <10%	Berat badan turun >10%	HIV wasting syndrome
<i>Limfadenopati generalisata yang menetap</i>	Infeksi saluran nafas rekuren (<i>sinusitis, tonsilitis, otitis media</i> dan <i>pharingitis</i>) <i>Herpes zoster, kheilititis angularis, ulkus oral yang rekuren, pruritic</i>	Diare kronis yang berlangsung >1 bulan, demam baik intermiten maupun konstan yang berlangsung >1 tahun <i>Oral kandidiasis persisten, oral hairy leukoplakia, TB paru</i>	<i>Pneumonia pneumocytis jiroveci, pneumonia bakterial rekuren</i> <i>Herpes simplek kronik (orolabial, genital atau anorektal, >1 bulan, adanya visceral di beberapa tempat)</i>

Stadium klinis 1	Stadium klinis 2	Stadium klinis 3	Stadium klinis 4
<p><i>papular eruptions</i></p> <p>Dermatitis jamur pada kuku, infeksi jamur pada kuku</p> <p>Anemia (<8 g/dl), neutropenia ($<0,5 \times 10^9/L$), atau trombositopeni kronik ($<0,5 \times 10^9/L$)</p>	<p>Infeksi bakterial yang berat (<i>pneumonia, empiema, piomiositis, meningitis</i>)</p> <p><i>Nekrotizing stomatitis akut ulceratif, gingivitis, dan periodontitis</i></p>	<p><i>Esophagus kandidiasis (kandidiasis pada trachea, bronkus atau paru), TB ekstrapulmonar</i></p> <p><i>Sarkoma kaposi, cytomegalovirus, toxoplasma pada sistem syaraf pusat, encephalopathi HIV</i></p> <p><i>Kryptokokus ekstrapulmonar</i> (termasuk <i>meningitis</i>), <i>leukoensefalopati multifokal progresif, peniciliosis, kriptosporidiosis kronik, isosporiasis kronik, mikosis diseminata (histoplasmosis ekstrapulmoner, kokkidiodomikosis)</i></p> <p><i>Septikemia rekuren</i> (termasuk <i>non-thipoidal salmonella</i>), <i>lymphoma (cerebral atau B-sel non-hodgkin)</i>, <i>karsinoma servikal invasif</i></p>	

Sumber : (Purnamawati, 2016)

f. Patogenesis

HIV merupakan virus sitopatik yang tergabung dalam famili *Retroviridae* sub famili *Lentivirus*. Virus HIV memiliki ukuran sekitar 100 nm dan berat molekul sebesar 9,7 kb. Inti virus berbentuk kerucut dan mengandung dua salinan genom ssRNA, enzim transkripsi terbalik, *integrase* dan *protease*, beberapa protein kecil, dan protein inti utama. Genom HIV mengkode sebanyak 16 protein virus yang berperan penting selama siklus hidupnya (Hidayati dkk, 2019)



Sumber : (Seratus Institute, 2016)

Gambar 2. 1 Struktur virus HIV

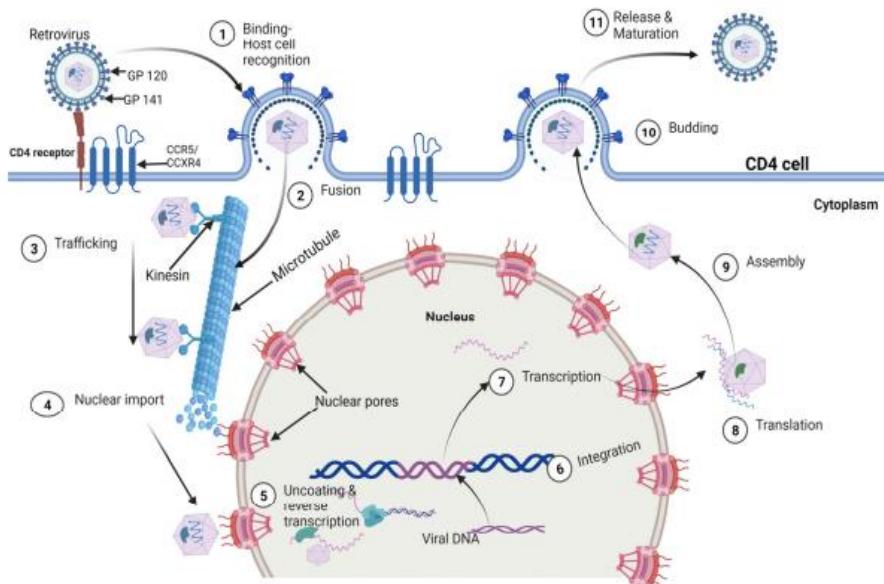
Infeksi HIV mempunyai dua sasaran utama yaitu sistem syaraf pusat dan sistem imunitas tubuh. Penurunan sistem imunitas tubuh mengakibatkan kondisi imunodefisiensi pada *cell mediated immunity* menyebabkan hilangnya sel T CD4⁺ dan fungsi ketahanan sel T helper tidak seimbang. Target virus HIV lainnya adalah makrofag dan sel dendritik (Yuliyanasari, 2017).

Menipisnya sel T selama infeksi HIV mengakibatkan fungsi kekebalan menurun secara bertahap. Kematian sel limfosit T secara dramatis mengurangi jumlah limfosit T CD4⁺ kurang dari 200/mm³, hal ini melemahkan pertahanan individu terhadap mikroorganisme patogen dan risiko terjadinya infeksi oportunistik meningkat (Yuliyanasari, 2017).

Virus HIV mengalami sebelas fase dalam siklus hidupnya meliputi pengikatan/penempelan, fusi, *trafficking*, *nuclear import*, transkripsi balik, integrasi, transkripsi/translasi, perakitan, tunas, dan pelepasan (Kirabo, 2023).

Langkah awal infeksi HIV adalah menempelnya virus pada sel CD4⁺ reseptor dan koresp收受or sel T. Glikoprotein selubung virus gp120 berinteraksi dengan reseptor CD4 pada permukaan sel T, mengakibatkan perubahan konformasi pada gp120 yang memungkinkannya berikatan dengan koresp收受or CCR5 atau CXCR4. Pengikatan ini menyebabkan paparan subunit gp41 yang memediasi fusi membran virus dan seluler. Setelah selubung virus menyatu dengan membran sel inang, inti yang berisi genom virus dan enzim seperti *reverse transcriptase* (RT), *integrase* (IN) dan *protease* (PR) dilepaskan ke sitoplasma sel inang dan diangkut ke nukleus. RT mengubah genom RNA virus menjadi DNA beruntai ganda (dsDNA), yang kemudian diintegrasi ke dalam genom sel inang oleh enzim integrase dengan bantuan Kompleks Pra-integrasi (PIC), sebuah kompleks nukleoprotein yang terdiri dari protein inang dan virus., dan genom virus (Kirabo, 2023).

DNA virus yang terintegrasi disebut provirus, yang tetap tidak aktif sampai diaktifkan oleh sel inang. Provirus ditranskripsi oleh enzim RNA polimerase II sel inang menjadi messenger RNA (mRNA), yang kemudian disambung dan diangkut keluar dari nukleus ke dalam sitoplasma. mRNA virus diterjemahkan menjadi protein virus oleh ribosom sel inang. Poliprotein Gag dibelah oleh enzim protease virus untuk membentuk protein struktural, termasuk matriks (MA), kapsid (CA) dan nukleokapsid (NC). Poliprotein Gag-Pol juga dibelah untuk menghasilkan enzim virus, termasuk transkriptase balik, integrase, dan protease. Protein virus dan genom RNA dirakit menjadi virion di membran sel inang. Protein virus, termasuk Gag dan Gag-Pol, berikatan dengan genom RNA virus, membentuk inti nukleokapsid. Inti dikelilingi oleh lapisan fosfolipid, yang berasal dari membran sel *host* dan mengandung glikoprotein selubung virus. Akhirnya, virion dewasa keluar dari membran sel *host*, memperoleh selubungnya saat keluar (Kirabo, 2023).



Sumber : (Kirabo, 2023)

Gambar 2. 2 Siklus Hidup HIV

g. Diagnosis

Diagnosis HIV ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium dan dilakukan pada individu yang menunjukkan gejala klinis mengarah pada HIV/AIDS, tes HIV juga dilakukan sebagai skrining pada remaja dan orang dewasa yang berisiko tinggi tertular HIV, serta dilakukan juga pada semua ibu hamil (Hidayati dkk, 2019). Terdapat beberapa metode yang digunakan dalam mendiagnosa HIV, diantaranya:

1) *Rapid test*

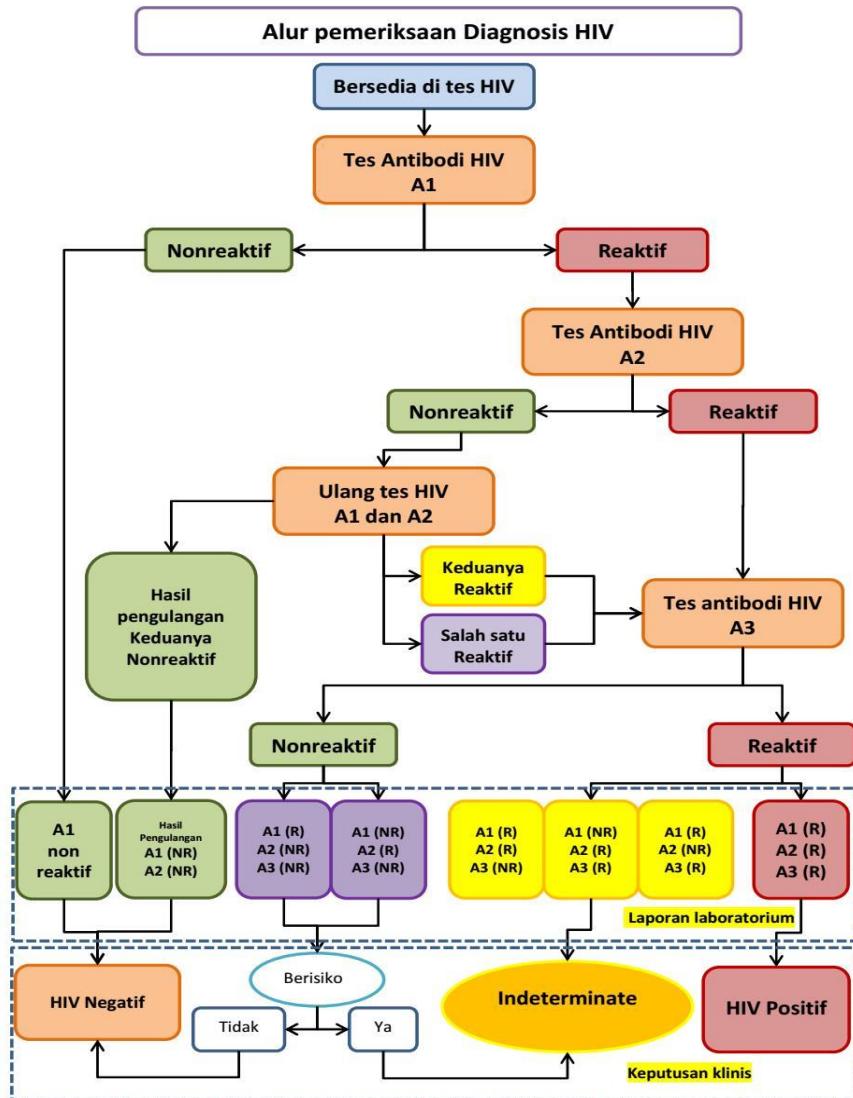
Teknik rapid test yang digunakan untuk tes HIV adalah metode aglutinasi partikel, *lateral flow membrane*, dan strip tes. Rapid test hanya membutuhkan waktu selama 10 menit dan tidak memerlukan peralatan khusus (Alamsyah dkk, 2021).

2) *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

Tes ELISA dilakukan untuk mendeteksi keberadaan antibodi HIV menggunakan metode *sandwich*. Jika antibodi HIV terdapat dalam serum, antibodi tersebut akan terperangkap dalam lapisan antara antigen HIV yang menempel pada tes dan enzim yang ditambahkan ke dalam tes. Pencucian diperlukan untuk melepaskan enzim yang tidak terikat. Selanjutnya ditambahkan reagen pewarna dan enzim yang masih terikat akan mengkatalisis reaksi tersebut, menghasilkan perubahan warna pada reagen sebagai penanda adanya antibodi HIV. Tes ELISA termasuk dalam tes konfirmasi (Alamsyah dkk, 2021).

3) *Western blot*

Tes ini mendeteksi antibodi melalui reaksi terhadap berbagai protein virus yang telah dipisahkan berdasarkan berat molekulnya dan ditampilkan sebagai pita-pita dalam gel elektroforesis. Protein tersebut kemudian dipisahkan (diblot) dalam bentuk tetesan ke kertas nitroselulosa, dan diinkubasi dalam serum pasien. Antibodi HIV yang positif akan berikatan dengan kertas nitroselulosa tepat pada titik target transfer protein. Pengikatan antibodi dideteksi menggunakan teknik kolorimetri (Alamsyah dkk, 2021).



Sumber : (Hanggara, 2018)

Gambar 2. 3 Alur diagnosis HIV

h. Pengobatan

Infeksi HIV diobati dengan terapi antiretroviral (ARV) yang menghentikan replikasi virus di dalam tubuh. Terapi ARV tidak menyembuhkan infeksi, melainkan membuat sistem kekebalan tubuh menjadi lebih kuat untuk dapat melawan infeksi lain. ODHIV yang menjalani terapi ARV dapat menurunkan risiko penularan virus kepada orang lain (*World Health Organization*, 2024). Prinsip pemberian ARV adalah penggunaan tiga jenis obat yang terserap dan berada dalam dosis terapeutik dalam darah, yang dikenal dengan istilah *highly active antiretroviral therapy* (HAART) (Permenkes, 2014).

Jenis obat ARV terbagi menjadi enam, diantaranya:

- 1) *Nucleoside (NRTI)* dan *Nucleotide (NtRTI) reverse transcriptase inhibitors*: zidovudine, lamivudine, emtricitabine, stavudine, didanosine, zalcitabine, abacavir, tenovufir.
- 2) *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)*: efavirenz, nevirapine, delavirdine.
- 3) *Protease inhibitor (PI)*: amprenavir/fosamprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, ritonavir.
- 4) *Fusion inhibitor (FI)*: enfuvirtide.
- 5) *Co-receptor antagonist*: maraviroc, viceriviroc.
- 6) *Integrase inhibitor*: raltegravir (Devi, 2018).

WHO merekomendasikan penggunaan dua NRTI + satu NNRTI sebagai terapi ARV lini pertama dan dua NRTI + PI sebagai lini kedua. Kombinasi yang direkomendasikan di Indonesia adalah:

- 1) Lini Pertama
 - a) AZT + 3TC + NVP (Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine)
 - b) AZT + 3TC + EFV (Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz)
 - c) TDF + 3TC (or FTC) + NVP (Tenofovir + Lamivudine or Emtricitabine + Nevirapine)
 - d) TDF + 3TC (or FTC) + EFV (Tenofovir + Lamivudine or Emtricitabine + Efavirenz)
- 2) Lini Kedua
 - a) TDF + 3TC (or FTC) + LPV/r (Tenofovir + Lamivudine or Emtricitabine + Lopinavir/ritonavir)
 - b) AZT + 3TC + LPV/r (Zidovudine + Lamivudine + Lopinavir/ritonavir) (Devi, 2018)

Sejak tahun 2019, WHO merekomendasikan kombinasi *Tenofovir* + *Lamivudine* + *Efavirenz* (TLE) diubah menjadi *Tenofovir* + *Lamivudine* + *Dolutegravir* (TLD), semenjak ditemukannya obat ARV jenis baru yang disebut *dolutegravir* (DTG). DTG digunakan sebagai pengobatan lini pertama dan lini kedua karena efek samping yang ditimbulkan lebih sedikit dibandingkan pengobatan HIV lainnya (*World Health Organization*, 2019).

DTG sebagai regimen berbasis *Integrase Strand Transfer Inhibitor* (INSTI) yang bekerja dengan menghambat enzim integrase yaitu enzim yang digunakan DNA virus HIV masuk ke dalam DNA sel inang (Khemla *et al.*, 2023).

2. *Monocyte Lymphocyte Ratio* (MLR)

a. Definisi

Monocyte Lymphocyte Ratio (MLR) adalah perbandingan jumlah monosit dan jumlah limfosit yang terlibat dalam aktivasi kekebalan dan peradangan dalam tubuh. Parameter hematologi ini digunakan untuk menilai keseimbangan antara dua jenis sel darah putih yang berbeda dalam sirkulasi darah (Obeagu & Obeagu, 2024). MLR yang meningkat berkaitan dengan risiko infeksi oportunistik serta perkembangan penyakit yang lebih parah (Obeagu & Obeagu, 2024).

Monosit merupakan komponen utama dalam respon imun bawaan, yang menghubungkan sistem imun adaptif dengan cara menyajikan antigen ke limfosit (Rini *et al.*, 2020). Limfosit secara khusus bertanggungjawab atas imunitas adaptif yang memberikan respons spesifik antigen yang diatur oleh kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas I. Aktifitas limfosit terlibat dalam respons host terhadap virus, sel tumor, atopi dan juga *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) (Buonacera *et al.*, 2022). Peningkatan MLR menunjukkan bahwa monosit relatif meningkat dan limfosit relatif menurun (Rini *et al.*, 2020). MLR dapat dihitung menggunakan jumlah sel *absolute* atau *presentase*. Sebagai berikut:

$$MLR = \frac{\text{Absolute } \# \text{ Monocytes}}{\text{Absolute } \# \text{ Lymphocytes}} = \frac{\text{Relative \% Monocytes}}{\text{Relative \% Lymphocytes}}$$

b. Peran Monosit dan Limfosit pada penderita HIV

Target utama infeksi HIV yaitu sistem kekebalan tubuh. Penurunan sistem kekebalan mengakibatkan imunodefisiensi pada *cell mediated immunity* yang menyebabkan hilangnya sel T CD4⁺ dan ketahanan sel T helper yang tidak seimbang (Yuliyanasari, 2017). Limfosit merupakan jenis dari leukosit yang berfungsi spesifik untuk fagositosis, dan memori. Terdapat dua jenis limfosit yaitu limfosit B dan limfosit T. Proses pematangan limfosit T terjadi di timus dan berfungsi sebagai sitotoksik terhadap antigen asing (Purnamawati, 2016).

Sel CD4⁺ adalah tipe dari leukosit yang berperan dalam mencegah dan mengendalikan infeksi dari banyak virus, bakteri, jamur, dan parasit serta berbagai

jenis kanker (Purnamawati, 2016). Infeksi virus memicu aktivasi limfosit, proliferasi limfosit yang belum berdiferensiasi serta sekresi antibodi atau sitokin/limfokin. Sistem imun dalam melawan infeksi virus lebih mengandalkan sel T dibandingkan antibodi. Sel T sitotoksik berperan penting dalam menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan menghasilkan sejumlah sitokin, seperti interferon gamma dan *tumor necrosis factor* (TNF) oleh karena itu, jumlah leukosit dan diferensiasinya dapat memberikan informasi yang bermanfaat untuk membedakan infeksi bakteri dan virus, meskipun parameter ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang terbatas (Rini *et al.*, 2020).

Selain limfosit, monosit juga berperan dalam patogenesis penyakit yang berhubungan dengan peradangan. Pengikatan HIV pada reseptor monosit CD4 memicu aktivasi monosit dan migrasi monosit dari sirkulasi ke jaringan lokal tempat mereka berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. Monosit dan makrofag mengekspresikan reseptor CD4 dan koreseptor CCR5 dan dapat terinfeksi HIV. Infeksi monosit atau makrofag pada HIV juga dapat meningkatkan pergantian sel dewasa dengan cara yang mirip seperti sel T CD4 sehingga menyebabkan jumlah monosit yang bersirkulasi menurun karena mereka harus menggantikan makrofag jaringan stadium akhir (Knudsen *et al.*, 2022). Monosit berperan dalam HIV sebagai tempat penyimpanan virus, monosit yang terinfeksi akan membawa virus ke berbagai jaringan yang berkontribusi terhadap persistensi virus dan berpotensi mengaktifkan kembali infeksi (Obeagu and Obeagu, 2024).

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik pada kasus HIV dan sering kali didiagnosis bersamaan dengan AIDS, Infeksi ini menjadi penyebab kematian yang tinggi pada pasien AIDS (Sitepu *et al.*, 2024). Pasien HIV memiliki kemungkinan 20-30 kali lebih besar mengalami komplikasi infeksi tuberkulosis laten dengan risiko 5-15% per tahun dan risiko 30% seumur hidup mengalami infeksi TB aktif (Mayito *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan Sitepu *et al.*, (2024) menyatakan hasil tes BTA pada pasien HIV/AIDS menunjukkan sebanyak 60% pasien positif mengalami tuberkulosis yang didominasi oleh pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu 86% dan usia mayoritas rata-rata 34,92 tahun.

Monocyte Lymphocyte Ratio (MLR) merupakan biomarker yang cepat dan murah dengan potensi dapat membedakan *Latent Tuberculosis Infection* (LTBI)

dari TB aktif, nilai MLR yang tinggi terjadi pada orang dewasa dengan TB aktif pada rentang 0,36-0,64 dibandingkan dengan penderita LTBI nilai MLR pada rentang 0,20-0,28. MLR yang lebih tinggi dari 0,87 dikaitkan dengan peningkatan risiko TB aktif dalam lima tahun setelah dimulainya terapi ARV (Mayito *et al.*, 2020). Rasio monosit dan limfosit meningkat seiring peradangan kronis termasuk TB yang kemudian membaik setelah menjalani terapi antituberkulosis. Oleh sebab itu, MLR dapat dianggap sebagai penanda prognostik independen dan prediktor pengobatan antituberkulosis (Iqbal *et al.*, 2014).

3. Feritin

a. Definisi

Feritin adalah protein penyimpan zat besi yang terdapat di semua sel dan dapat diukur dalam serum, plasma, hati, sel darah merah, dan spesimen lainnya. Konsentrasi feritin meningkat sebagai respons terhadap intervensi terkait zat besi dan dapat digunakan untuk memantau dan menilai dampak intervensi pada status zat besi. Di area infeksi atau peradangan yang luas, feritin serum harus dinilai dengan pengukuran bersamaan dari dua protein respons fase akut, CRP dan AGP (*World Health Organization*, 2023).

Feritin merupakan protein sitosol yang ditemukan di mitokondria, nukleus, dan serum. Feritin serum digunakan sebagai indikator zat besi jaringan dalam tubuh, baik untuk mengidentifikasi kondisi kelebihan zat besi atau untuk membedakan jenis anemia kekurangan zat besi atau non-kekurangan zat besi. Feritin juga diketahui mewakili salah satu penanda serum peradangan, dan membantu diagnosis berbagai kondisi termasuk penyakit autoimun, gangguan neurologis, atau kanker. Serum feritin dikenal juga sebagai protein fase akut dan dapat digunakan sebagai penanda beberapa patologi inflamasi, seperti lupus eritematosus sistemik atau *arthritis rheumatoid*. Respon inflamasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat stres oksidatif. Feritin memainkan peran penting untuk menurunkan ketersediaan zat besi melalui sekuestrasi intraseluler, menjinakkan respon inflamasi dan melindungi sel inang dari kerusakan oksidatif (Moreira & Mesquita, 2020).

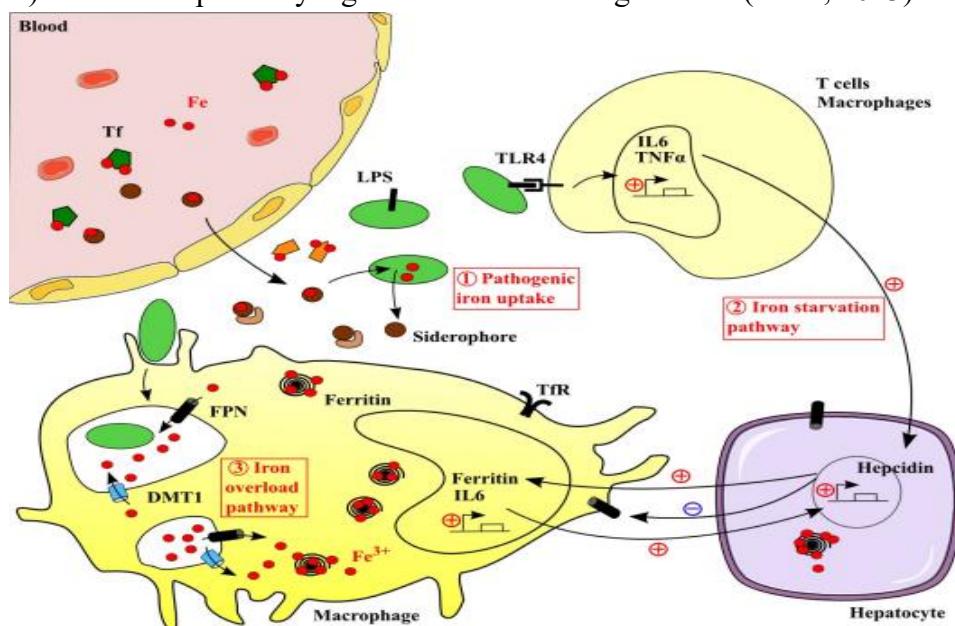
b. Sintesis feritin pada penderita HIV

Zat besi merupakan elemen penting yang diperlukan untuk banyak reaksi enzimatik dan non-enzimatik fundamental dan berbagai proses fisiologis seperti fungsi mitokondria termasuk pembentukan ATP, sintesis dan perbaikan DNA/RNA dan kelangsungan hidup sel/ferroptosis. Zat besi juga penting dalam replikasi virus, dalam konteks infeksi HIV zat besi terlibat dalam beberapa langkah kunci replikasi virus yaitu transkripsi balik RNA virus menjadi DNA (Liu *et al.*, 2020). Metabolisme zat besi pada inang diatur dengan baik melalui pengaturan penyerapan zat besi di usus, penyimpanan zat besi di hati dan limpa, pengangkutan zat besi dalam darah, penggunaan zat besi di sumsum tulang untuk eritropoiesis dan daur ulang zat besi oleh makrofag. Zat besi diserap oleh enterosit duodenum dan dilepaskan ke dalam plasma oleh protein pengekspor zat besi, ferroportin, yang diekspresikan pada sisi basolateral enterosit duodenum. Ferroportin juga diekspresikan dalam makrofag dan pada dasarnya mengatur pelepasan dan daur ulang zat besi. Homeostasis zat besi sistemik pada dasarnya diatur oleh aksis hepsidinferroportin. Hepsidin sebagian besar diekspresikan dan disekresikan oleh hepatosit, dan dapat berikatan dengan reseptor tunggalnya, ferroportin. Setelah berikatan dengan hepsidin, ferroportin diinternalisasi dan didegradasi, yang menyebabkan penghambatan penyerapan zat besi dari duodenum dan pengurangan pelepasan zat besi dari makrofag. Penyerapan zat besi seluler terutama dimediasi oleh interaksi antara transferin yang terikat zat besi dan reseptor transferin1 (TfR1). Peningkatan penyimpanan zat besi kemungkinan besar akan mendukung replikasi virus di dalam makrofag. Lebih jauh lagi, virus dapat memanipulasi protein terkait zat besi lainnya untuk memfasilitasi replikasi dan penyebarannya (Liu *et al.*, 2020).

Selama proses inflamasi, tubuh mengenali sinyal bahaya dengan mengaktifkan respon imun bawaan yang kemudian adaptif. Dalam pengaturan infeksi mikroba, pola molekuler terkait patogen (PAMP) yang terdapat dalam berbagai organisme (tidak pada *host*) memberikan sinyal eksogen yang memberi tahu sistem imun tentang keberadaan patogen, sehingga meningkatkan imunitas. Sebaliknya, sel melepaskan molekul pola molekuler terkait kerusakan (DAMP) sebagai sinyal bahaya endogen yang memberi tahu sistem imun bawaan tentang kematian sel yang tidak terjadwal, invasi mikroba dan sebagai respon terhadap

stres. Setelah pengenalan PAMP, TLR yang diaktifkan dan PRR lain yang terlokalisasi pada permukaan sel, sitoplasma, dan/ atau vesikel intraseluler memberikan sinyal ke host yang menunjukkan adanya infeksi mikroba dan memicu respons proinflamasi dan anti-mikroba dengan mengaktifkan banyak jalur pensinyalan intraseluler, termasuk molekul adaptor, kinase, dan faktor transkripsi (Coyne, Zeh & Lotze, 2012).

TLR4 adalah reseptor utama untuk *lipo-polisakarida* (LPS). Jalur TLR4 mempengaruhi translasi *Tumor Necrosis Factor* (TNF α) dan mRNA IL-6 yang menyebabkan regulasi ekspresi gen. Sintesis feritin meningkat dan menahan zat besi. Pelepasan oleh *feroportin* (FPN) dan penyerapan oleh transferin dihambat, zat besi diserap ke dalam sel yang menyebabkan hipoferemia dan penurunan pertumbuhan patogen setelahnya. Sel inang memproduksi lakoferin dan siderocalin suatu khelator siderofor yang menghilangkan zat besi dari organisme yang terinfeksi. Hal ini merupakan serangan langsung terhadap perolehan zat besi oleh patogen. Mekanisme terakhir untuk melindungi sel inang dari patogen adalah dengan menghambat pertumbuhan patogen intraseluler. Pada makrofag, DMT1 dan FPN memiliki kemampuan memperkaya lingkungan mikro fagosom patogen dengan zat besi untuk membunuhnya melalui produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kemudian protein yang sama mendaur ulang zat besi (Curis, 2013).



Sumber : (Curis, 2013)

Gambar 2. 4 Regulasi feritin pada infeksi

Peningkatan kadar feritin serum ditemukan pada pasien terinfeksi HIV, virus secara spesifik menginfeksi sel T CD4⁺, melemahkan sistem imunitas tubuh dan membuat pasien yang terinfeksi lebih rentan terhadap infeksi lain. Kadar feritin serum meningkat secara signifikan pada awal infeksi HIV, bersamaan dengan mediator inflamasi lainnya terasuk TNF α , IL-18 dan IFN tipe 1. Peningkatan awal feritin serum ini sebelum adanya perubahan dalam distribusi zat besi sistemik, menunjukkan bahwa serupa dengan kondisi infeksi lainnya terutama disebabkan oleh peradangan (Moreira & Mesquita, 2020).

Kadar feritin cenderung tetap tinggi pada fase kronis infeksi HIV, terutama tanpa adanya terapi antiretroviral (ARV). Penelitian *in vitro* awal menunjukkan bahwa infeksi HIV dapat mengubah zat besi pada sel yang terinfeksi yaitu dengan meningkatkan akumulasi zat besi yang disimpan sebagai feritin (Moreira & Mesquita, 2020). Peningkatan signifikan dalam feritin serum mengindikasikan aktivasi sistem monosit-makrofag yang merupakan bagian penting dari bantuan sitokin inflamasi (Plays, Müller & Rodriguez, 2021).

4. Hubungan MLR Terhadap Feritin

Pada infeksi HIV, metabolisme zat besi diubah melalui mekanisme kompleks pada semua tahap penyakit. Konsentrasi feritin juga meningkat seiring dengan berkembangnya penyakit HIV dan penurunan konsentrasi hemoglobin dan zat besi serum. Kelebihan zat besi berdampak negatif pada jumlah sel T CD4⁺. Salah satu mekanisme yang bertanggung jawab atas prognosis buruk yang berhubungan dengan kelebihan zat besi adalah stress oksidatif yang berkontribusi terhadap penipisan sel T CD4⁺ (Gonçalves *et al.*, 2019). Virus HIV cenderung menginfeksi jenis sel yang memiliki reseptor CD4+ seperti sel limfosit T, monosit dan makrofag serta sel dendritik (Kok *et al.*, 2021). Partikel virus dapat ditemukan dalam sel dendritik, makrofag, dan sel T CD4+ yang diaktifkan dan merupakan target utama infeksi. Sel yang terinfeksi dapat mengalami lisis atau memungkinkan pembentukan infeksi laten, terutama pada makrofag dan sel T CD4+ yang beristirahat (reservoir virus permanen) (Gigantesco & Giuliani, 2011).

Leukosit memainkan peran mendasar pada pertahanan sistem imun tubuh selama infeksi bakteri atau virus. Limfosit merupakan landasan imunitas terhadap infeksi virus, meningkatkan pelepasan limfosit T CD8⁺ dan mengurangi pelepasan

limfosit T CD4⁺(Kabak, Çil & Hocanlı, 2021). Monosit dan makrofag sebagai reservoir virus berada dalam jaringan seperti otak dan paru-paru dan dapat bertahan hidup dengan menghindari deteksi sistem imun. Pada infeksi HIV, menurunnya kemampuan fagositosis monosit dan makrofag berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan host terhadap patogen oportunistik (Campbell *et al.*, 2014). Peningkatan monosit dan penurunan limfosit menunjukkan nilai MLR yang tinggi (Rini *et al.*, 2020).

MLR merupakan parameter hematologi yang digunakan untuk menilai keseimbangan antara 2 jenis sel darah putih yaitu monosit dan limfosit dalam sirkulasi darah. Dalam konteks infeksi HIV, MLR dapat memberikan informasi penting terkait status kekebalan tubuh dan tingkat peradangan pada individu yang hidup dengan virus tersebut. Monosit berperan krusial dalam aktivasi sistem imun, karena mereka terlibat dalam respons inflamasi. Peningkatan jumlah monosit, yang berujung MLR yang tinggi dapat menjadi indikasi peningkatan peradangan pada individu dengan HIV dan peningkatan risiko infeksi oportunistik. Oleh karena itu, MLR menjadi biomarker yang berguna untuk menilai tingkat peradangan dan aktivasi imun pada ODHIV (Obeagu and Obeagu, 2024).

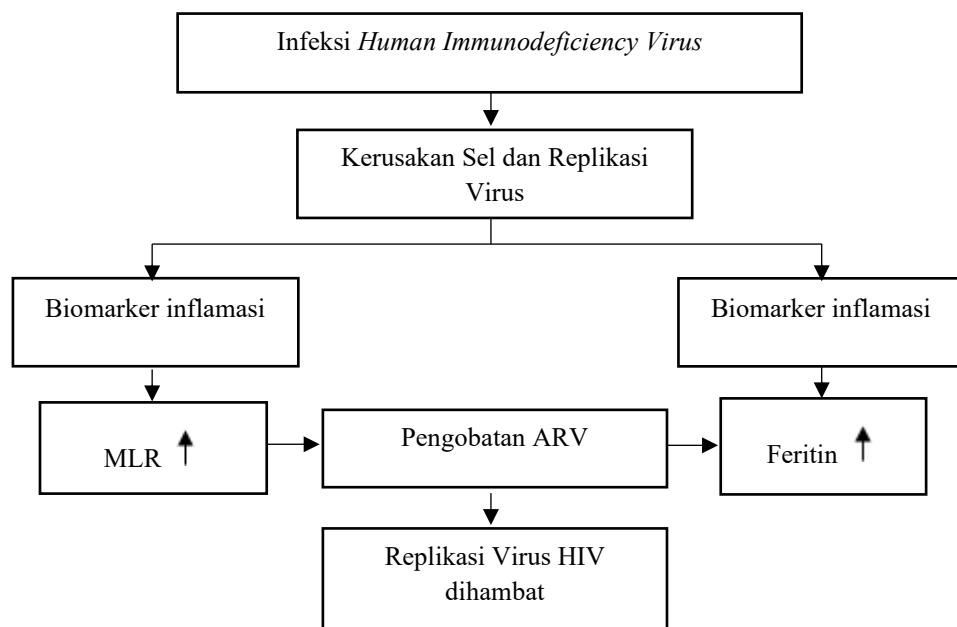
Selain MLR, terdapat *biomarker* inflamasi lain yaitu kadar feritin. Feritin merupakan penanda penyakit sistem kekebalan tubuh melalui efek imunosupresif dan pro-inflamasinya, serta sering dikaitkan dengan peningkatan insiden badi sitokin (Rotty *et al.*, 2023). Feritin menjadi bagian penting dari kekebalan alami tubuh yang mengaktifkan makrofag dan meningkat pada infeksi virus atau bakteri. *Biomarker* ini juga dapat memicu sindrom aktivasi makrofag pada kadar yang sangat tinggi karena pelepasan makrofag yang berlebihan. Inilah yang menjadi penyebab terjadinya badi sitokin (Kabak, Çil & Hocanlı, 2021). Kadar feritin juga dapat berfungsi sebagai indikator aktivitas replikasi virus. Selama terjadinya badi sitokin, pelepasan materi pro-inflamasi akan merangsang hepatosit, sel kupffer dan makrofag untuk meningkatkan produksi feritin dalam tubuh (Rotty *et al.*, 2023).

Kadar feritin serum meningkat secara signifikan sebagai respon terhadap peradangan dan berbagai penyakit. Feritin serum berasal dari sel yang rusak, bahwa ia mengandung sejumlah zat besi tetapi telah kehilangan atau membebaskan sebagian besar kandungan normalnya, dan bagian protein feritin diasumsikan jinak,

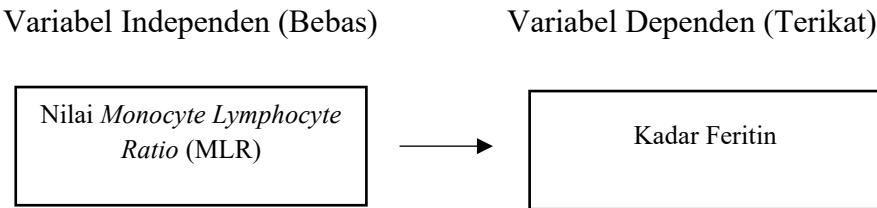
zat besi bebas berkorelasi dan menjadi penyebab penyakit (Kell & Pretorius, 2014). Pada fase akut HIV, jumlah limfosit T menurun drastis hingga kurang dari 200/mm³, hingga melemahkan pertahanan terhadap mikroorganisme patogen dan meningkatkan risiko infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik disebabkan oleh patogen yang biasanya tidak menyebabkan penyakit serius pada individu dengan sistem imun yang normal. Infeksi ini muncul pada penderita HIV dengan jumlah sel CD4⁺>200 sel/mm³. Infeksi oportunistik dapat berasal dari flora normal tubuh atau akibat reaktivasi organisme patogen yang sebelumnya bersifat laten dalam tubuh (Yuliyanasari, 2017).

Penelitian oleh Destylyya *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa nilai rata-rata jumlah limfosit menurun seiring dengan meningkatnya keparahan penyakit, sedangkan rasio neutrofil-limfosit, fibrinogen, dan feritin meningkat seiring dengan keparahan penyakit. Hasil ini menyatakan terdapat hubungan antara nilai limfosit, rasio neutrofil terhadap limfosit, fibrinogen, dan feritin dengan tingkat keparahan penyakit ($p <0,05$). Dalela, G., Baig, (2015) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa sebagian besar penderita HIV/AIDS terdapat korelasi positif antara jumlah CD4⁺ dengan jumlah leukosit total dan jumlah limfosit absolute. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa jumlah leukosit total, jumlah limfosit absolute dan laju endap darah mempunyai peran penting dalam penentuan klinis pasien yang terinfeksi HIV dalam memulai terapi antiretroviral.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ho : Tidak ada hubungan antara *Monocyte Lymphocyte Ratio* (MLR) dan kadar feritin pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan terapi ARV TLD.

Hasil : Adanya hubungan antara *Monocyte Lymphocyte Ratio* (MLR) dan kadar feritin pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan terapi ARV TLD.