

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

a. Etiologi

HIV adalah salah satu jenis retrovirus yang secara karakteristik menargetkan sel yang memiliki protein CD4 pada permukaannya. Contohnya adalah sel-sel yang bekerja pada sistem imun, seperti makrofag dan sel T helper (Daniyal et al., 2016).

Pada 1983, peneliti di Institut Pasteur, Paris, mengisolasi sebuah retrovirus yang diberi nama *lymphadenopathy-associated virus* (LAV) dari seorang laki-laki homoseksual dengan limfadenopati atau pembengkakan kelenjar getah bening. Lalu, tim peneliti dari Amerika yang dipimpin oleh Dr. Robert Gallo mengisolasi virus dari kelas yang sama dan dilabeli dengan nama *human T-lymphotropic retrovirus* (HTLV) tipe III. Pada 1984, tim yang dipimpin oleh Gallo mendemonstrasikan bukti secara konklusif melalui ilmu virologi dan epidemiologi bahwa HTLV-III adalah penyebab dari AIDS. Ketika terbukti bahwa HTLV-III dan LAV merupakan virus yang sama, sebuah komisi internasional mengubah keduanya menjadi virus bernama HIV yang dapat menyebabkan AIDS (Turgeon, 2018).

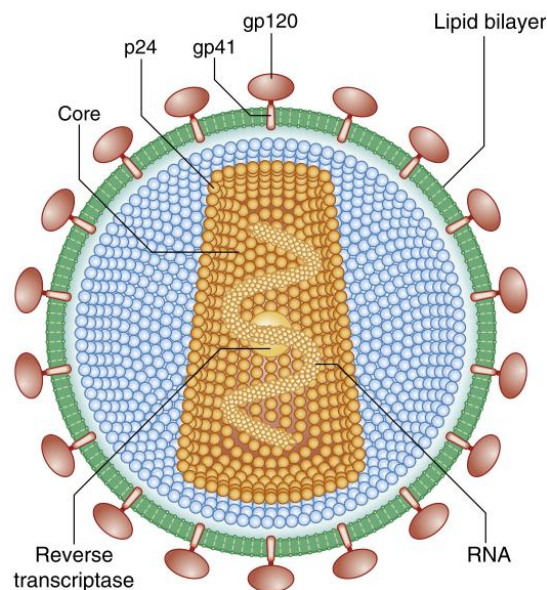
b. Karakteristik Virus

HIV termasuk dalam famili Retroviridae, sebuah retrovirus tipe D yang juga termasuk ke dalam subfamili lentivirus. HIV dibagi menjadi 2 tipe yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 dibagi menjadi sembilan sub tipe: grup M (sub tipe A-H), grup N, dan grup O. HIV-1 terdiri dari membran lipid, protein struktural, dan glikoprotein yang menonjol. Genom virusnya memiliki tiga komponen struktural penting yaitu *pol*, *gag*, dan *env* yang dilindungi oleh *Long Terminal Redundancies* (LTRs). Sedangkan pada HIV-2 dibagi menjadi dua sub tipe: grup A dan B. HIV-

2 memiliki *envelope* yang berbeda dan protein inti yang sedikit berbeda dari HIV-1 (Turgeon, 2018).

Virion HIV terdiri atas struktur protein yang nampak seperti gagang pintu bernama glikoprotein (gp) 120 yang menempel pada protein lain bernama gp41. Inti virus HIV memiliki protein struktural utama yaitu p25 atau p24 yang dikodekan oleh gen *gag*. Setelah terjadi paparan terhadap manusia, komponen virus ini dapat menginduksi respons antibodi yang penting untuk serodiagnosis (Turgeon, 2018).

Pada inti retrovirus, terkandung untaian tunggal *ribonucleic acid* (RNA) dengan informasi genetik virus dan sebuah enzim *reverse transcriptase* yang berfungsi untuk mengkonversi RNA virus menjadi *deoxyribonucleic acid* (DNA). Hal ini berbanding terbalik dengan proses transkripsi pada umumnya yaitu merubah DNA menjadi RNA sehingga virus ini dinamakan retrovirus (Turgeon, 2018).

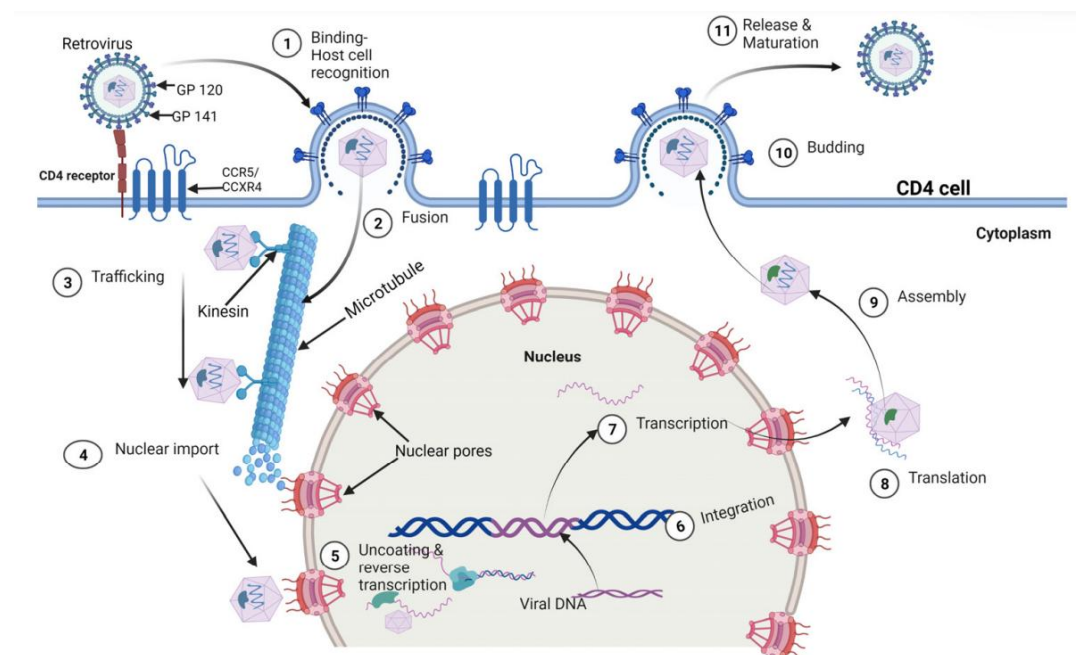


Sumber: Turgeon, 2018

Gambar 2.1. Struktur HIV. Selubung protein terbuat dari glikoprotein 120 kDa dan 41 kDa. Inti protein utamanya adalah p24. Sebagai virus dengan RNA, HIV memanfaatkan enzim reverse transcriptase untuk memproduksi DNA komplementer pada tahapan transkripsi dan translasi.

c. Patogenesis

Retrovirus membawa untai tunggal RNA dan menggunakan reverse transcriptase untuk mengkonversi RNA menjadi DNA. Replikasi virus HIV bermula saat protein gp120 pada selubung virus berikatan dengan protein reseptor CD4 yang ada di permukaan sel target. Biasanya HIV-1 menargetkan CD4⁺ memiliki limfosit T. Selain itu, makrofag, monosit darah perifer, dan sel pada jaringan limfatik, kulit, dan organ lain juga dapat mengukur jumlah CD4 yang dapat terinfeksi oleh HIV-1. Namun, reseptor CD4 sendiri tidak cukup untuk virus HIV melakukan penetrasi/fusi terhadap membran sel host, sehingga ko-reseptor diperlukan dalam proses ini. Protein gp120 akan berikatan dengan salah satu ko-reseptor yaitu CCR5/CXCR4 (Turgeon, 2018).



Sumber: Masenga et al., 2023

Gambar 2.2. Mekanisme masuknya virus HIV ke dalam sel host sampai ke proses maturasi.

Setelah virus HIV masuk ke dalam sel target, materi genetik dan enzim-enzim akan dikeluarkan oleh virus tersebut. Dengan enzim *reverse transcriptase*, HIV mengubah informasi genetik dari RNA menjadi DNA. Hasil transkrip DNA kemudian memasuki inti sel *host*

menggunakan enzim integrase. HIV juga menggunakan kemampuan memanfaatkan mekanisme yang ada dalam inti sel *host* yaitu memperbanyak diri sehingga terbentuk virus baru yang matur dibantu dengan enzim protease. Kemampuan virus HIV yang bergabung dengan DNA sel *host* inilah yang membuat seseorang yang terinfeksi HIV akan terinfeksi seumur hidupnya (Haryati et al., 2019).

d. Manifestasi Klinis

Infeksi HIV merupakan infeksi kronis dengan gejala yang bervariasi, mulai dari asimtomatik sampai ke komplikasi AIDS. Biasanya pasien HIV dengan infeksi tahap awal/*early stages* memiliki gejala asimtomatik atau limfadenopatik ringan (Turgeon, 2018).

Tahapan infeksi HIV dibagi menjadi 3, yaitu:

- 1) Tahap 1 (infeksi akut): tahap ini berlangsung selama kurang lebih 2-4 minggu setelah paparan virus HIV. Gejala yang terjadi dapat berupa demam, sakit kepala, dan munculnya ruam. Pada tahap ini, jumlah virus yang ada di dalam tubuh sangat tinggi (*viremia*) sehingga meningkat pula resiko terjadinya penularan (CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2024).
- 2) Tahap 2 (infeksi laten): tahap ini juga disebut sebagai infeksi HIV asimtomatik atau *clinical latency*. ODHIV pada tahapan ini mungkin tidak mempunyai gejala berarti, namun tetap bisa menularkan HIV karena virus HIV tetap aktif dan bereplikasi meskipun dalam level rendah. ODHIV dalam terapi ARV memiliki kemungkinan untuk tidak berlanjut ke tahapan selanjutnya. Pada akhir tahapan ini, *viral load* akan meningkat dan penderita akan memasuki tahap selanjutnya (CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2024).
- 3) Tahap 3 (AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome): tahapan ini merupakan tahapan paling parah karena jumlah sel CD4 di bawah 200 sel/mL dan terjadi infeksi oportunistik. Jumlah viral load akan meningkat dan dapat dengan mudah

menularkan virus HIV (CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2024).

Tahapan infeksi HIV juga dapat ditentukan dari jumlah spesifik sel T-limfosit CD4⁺ atau persentase sel T-limfosit dari total sel limfosit.

HIV infection stage* based on age-specific CD4+ T-lymphocyte count or CD4+ T-lymphocyte percentage of total lymphocytes						
AGE ON DATE OF CD4+ T-LYMPHOCYTE TEST						
Stage	<1 YR		1-5 YRS		≥6 YRS	
	Cells/ μ L	%	Cells/ μ L	%	Cells/ μ L	%
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750–1499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Sumber: (Turgeon, 2018)

Gambar 2.3. Tahapan infeksi HIV berdasarkan jumlah sel T-limfosit CD4⁺.

e. Cara Penularan

Virus HIV dapat ditularkan dalam bentuk virus itu sendiri, maupun dalam bentuk sel yang berhubungan dengan HIV. Virus ada di dalam leukosit dan menular ke orang lain melalui cairan tubuh seperti darah dan air mani. Penularan virus HIV juga hanya melalui kontak dengan cairan tubuh seseorang yang terinfeksi; kontak kasual tidak akan menyebabkan penularan. Bayi yang lahir dari seorang ODHIV perempuan juga memiliki resiko 20-30% tertular infeksi HIV (Turgeon, 2018).

Penularan virus HIV juga dapat melalui serviks, penis, rektal, oral, perkutan, intravena, dalam rahim, atau menyusui setelah melahirkan. Lebih dari 80% orang dewasa terinfeksi HIV-1 terinfeksi melalui paparan virus pada permukaan mukosa, dan 20% lainnya terinfeksi melalui jalur perkutan atau IV (Turgeon, 2018).

Selain itu, banyak tenaga kesehatan yang terinfeksi HIV karena tertusuk jarum bekas yang berisi darah terinfeksi virus HIV, atau terkadang darah yang terinfeksi mengenai luka terbuka atau membran mukus (mata, bagian dalam hidung). Penularan virus juga dapat terjadi melalui benda sekitar, seperti permukaan meja kerja atau alat kerja yang terkontaminasi oleh cairan tubuh atau darah yang terinfeksi HIV, lalu kontak dengan luka terbuka atau membran mukus (Turgeon, 2018).

HIV invasion site	Anatomical sublocation	Type of epithelium	Transmission medium	Transmission probability per exposure event	Estimated contribution to HIV cases worldwide
Female genital tract	Vagina	Squamous, nonkeratinized	Semen; blood	1 in 200–1 in 2000	12.6 million
	Ectocervix	Squamous, nonkeratinized			
	Endocervix	Columnar, single layer			
Male genital tract	Other	Various	Cervicovaginal and rectal secretions; blood	1 in 700–1 in 3000	10.2 million ^a
	Inner foreskin	Squamous, poorly keratinized			
	Penile urethra	Columnar, stratified			
Intestinal tract	Other	Various	Semen; blood	1 in 20–1 in 300	3.9 million ^b
	Rectum	Columnar, single layer			
	Upper GI tract	Various			
Placenta	Chorionic villi	Two-layer epithelium (cyto- and syncytiotrophoblast)	Maternal blood, genital secretions (intrapartum)	1 in 5–1 in 10	960,000 ^c
			Breast milk	1 in 5–1 in 10	960,000 ^c
			Maternal blood (intrauterine)	1 in 10–1 in 20	480,000 ^c
			Blood products, sharps	95 in 100–1 in 150	2.6 million ^d

Sumber: Shaw & Hunter, 2012

Gambar 2.4. Rute transmisi dan resiko untuk infeksi HIV-1

f. Diagnosis

Penegakan diagnosis untuk virus HIV dilakukan dengan mendeteksi antibodi terhadap virus, antigen virus, RNA-DNA virus, atau dengan *gold standar* yaitu kultur virus. Pemeriksaan *screening* yang sering dilakukan adalah pemeriksaan antigen/antibodi (HIV -1/2) (Turgeon, 2018).

Pemeriksaan tambahan yang biasanya dilakukan adalah pemeriksaan viral load dan resistensi obat, yaitu metode *in vitro* untuk mengukur resistansi HIV terhadap agen ARV (Turgeon, 2018).

Berikut jenis-jenis pemeriksaan laboratorium untuk menunjang diagnosa HIV:

1) *Rapid Test*

Tes ini hanya digunakan untuk keperluan *screening*. *Rapid Test* dapat mendeteksi antibodi terhadap HIV-1 maupun HIV-2,

memerlukan sedikit sampel, dan hanya memakan sedikit waktu (kurang dari 20 menit) (Haryati et al., 2019).

2) *Enzyme Immunoassay* (EIA): Antigen p24

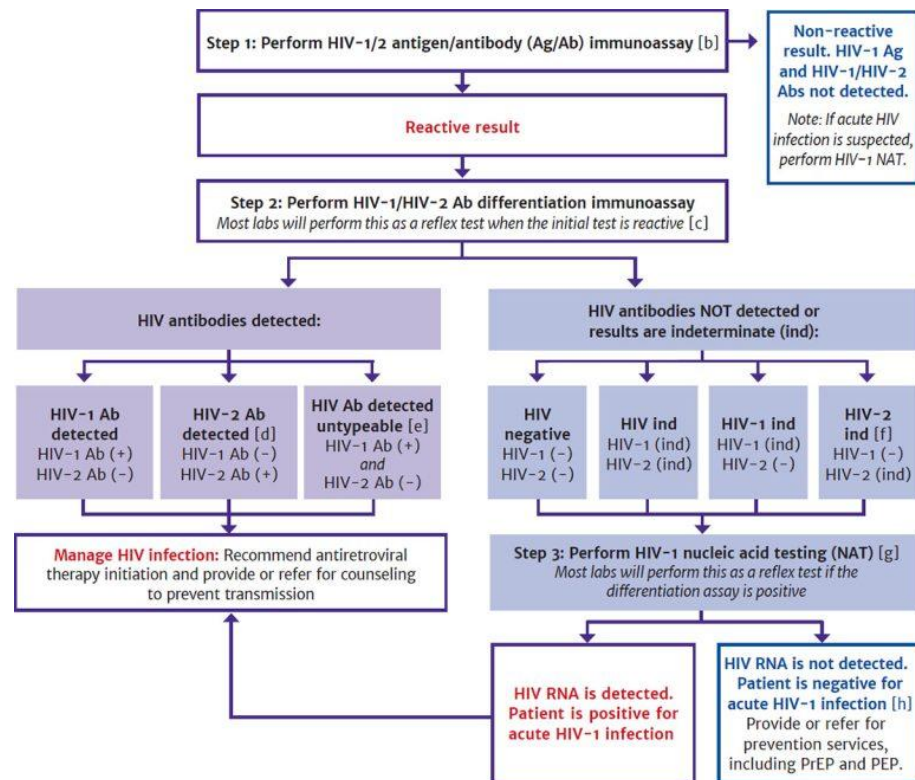
Tes ini dilakukan untuk mendeteksi antigen p24 yang dimiliki oleh virus HIV pada 10 hari hingga 14 hari setelah terinfeksi virus HIV. Prosedur ini dapat digunakan dengan spesimen darah atau *cerebrospinal fluid* untuk melihat infeksi aktif, memprediksi prognosis pasien, dan respons monitoring terapi. Kelemahan dari prosedur ini adalah sensitivitas lemah, tidak bisa mendeteksi pasien dengan antibodi p24 titer tinggi, serta tidak bisa mendeteksi antigen HIV-2 (Haryati et al., 2019) & (Turgeon, 2018).

3) *Western Blot*

Sebelum hasil pemeriksaan HIV dinyatakan positif, hasilnya harus dikonfirmasi dengan *western blot*. Uji *western blot* dilakukan berdasarkan pendeteksian terhadap protein HIV seperti p24, gp41, gp120/160 dengan cara menyortir berat molekul dengan elektroforesis dan dilakukan visualisasi ikatannya dengan spesifik antibodi pada membran nitroselulosa (Turgeon, 2018).

4) *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Reaksi PCR dapat langsung mendeteksi HIV-1 melalui amplifikasi DNA. Dengan tahapan denaturasi, *annealing*, elongasi yang diulang terus menerus, DNA dari virus HIV dapat meningkat secara eksponensial dan dideteksi. RNA virus juga dapat diamplifikasi secara spesifik dengan step tambahan. Deteksi DNA dan RNA virus mungkin dapat menjadi indikator yang lebih baik daripada hanya mendeteksi DNA (Turgeon, 2018).



Sumber: Tsoi et al., 2022

Gambar 2.5. Algoritma Pemeriksaan Laboratorium untuk HIV.

g. Pengobatan

Sebelum melakukan perencanaan pengobatan, ada beberapa hal yang perlu dievaluasi dari seorang pasien, yaitu:

- 1) *Pretreatment* kadar RNA HIV (*viral load*).
- 2) *Pretreatment* jumlah sel CD4+.
- 3) Hasil tes resistensi obat genotipe HIV.
- 4) Status HLA-B*5701 (variasi genetik yang berhubungan dengan hipersensitivitas terhadap obat ARV jenis abacavir (Turgeon, 2018)).

National Institute of Allergy and Infectious Disease menunjukkan bahwa memulai terapi obat ARV pada ODHIV dewasa saat jumlah sel CD4+ masih lebih dari 500 sel/mm³ daripada memulai terapi ARV saat pasien sudah memiliki jumlah sel CD4+ kurang dari 350 sel/mm³. Pasien yang langsung menerima terapi ARV memiliki 70% kemungkinan lebih kecil mengidap AIDS dan 40% kemungkinan lebih

kecil mengidap penyakit yang berhubungan dengan AIDS seperti infark miokard (Turgeon, 2018).

Replikasi virus HIV dalam tubuh dapat disupresi dengan adanya terapi antiretroviral. *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) merupakan terapi paling efektif yang terdiri atas kombinasi 3 jenis obat ARV dengan mekanisme berbeda disetiap obatnya (Devi et al., 2018).

Berikut adalah enam tipe obat ARV:

- 1) *Nucleoside* (NRTI) dan *Nucleotide* (NtRTI) *Reverse Transcriptase Inhibitor*: berfungsi sebagai penghambat virus HIV untuk menginfeksi sel CD4+ tepatnya menghambat fungsi kerja enzim *reverse transcriptase*. Contoh obatnya adalah zidovudine, lamivudine, emtricitabine, stavudine, didanosine, zalcitabine, abacavir, tenofovir.
- 2) *Non-Nucleoside Transcriptase Inhibitor* (NNRTI): sama seperti NRTI, NNRTI juga menghambat enzim *reverse transcriptase*. Contoh obatnya adalah efavirenz, nevirapine, delavirdine.
- 3) *Protease Inhibitor* (PI): bekerja dengan menghambat protein protease pada virus HIV yang digunakan untuk membuat cetakan dari virus HIV itu sendiri. contoh obatnya adalah amprenavir/fosamprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, ritonavir.
- 4) *Fusion Inhibitor* (FI): menghambat fusi HIV dengan membran sel *host*. Contoh obat tipe ini hanya ada satu, yaitu enfuvirtide.
- 5) *Co-Receptor Antagonist/Entry Inhibitor*: virus HIV membutuhkan *co-receptor* untuk menginfeksi sel imun selain reseptor CD4+. Obat tipe ini berfungsi untuk menghambat *co-receptor* tersebut, contohnya CCR5. Contoh obat tipe ini adalah maraviroc, vicriviroc.
- 6) *Integrase Inhibitor*: tipe obat ini berfungsi untuk menghambat enzim integrasi yang dimiliki oleh virus HIV. Contoh obatnya

adalah dolutegravir, raltegravir (Devi et al., 2018) & (Turgeon, 2018).

Pengobatan lini pertama dan kedua kombinasi obat ARV yang direkomendasikan untuk digunakan pada remaja dan dewasa di Indonesia (pemilihan dan kombinasi obat tentunya dapat disesuaikan dengan kondisi setiap pasien) adalah sebagai berikut:

1) Lini pertama

- a) AZT + 3TC + NVP (Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine)
- b) AZT + 3TC + EFV (Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz)
- c) TDF + 3TC/FTC + NVP (Tenofovir + Lamivudine/Emtricitabine + Nevirapine)
- d) TDF + 3TC/FTC + EFV (Tenofovir + Lamivudine/Emtricitabine + Efavirenz)

2) Lini kedua

- a) TDF + 3TC/FTC + LPV/r (Tenofovir + Lamivudine/Emtricitabine + Lopinavir/Ritonavir)
- b) AZT + 3TC + LPV/r (Zidovudine + Lamivudine + Lopinavir/Ritonavir) (Devi et al., 2018)

Namun, baru-baru ini FDA menyetujui obat dolutegravir (DTG) sebagai obat tipe *integrase inhibitor* terbaru untuk pengobatan terapi ARV (Osterholzer & Goldman, 2014). Obat ini menggunakan mekanisme menghambat enzim integrase yaitu enzim yang digunakan DNA virus HIV untuk masuk ke dalam DNA sel host. Dolutegravir juga memiliki lebih sedikit efek samping dibandingkan dengan regimen obat lain. Studi juga mengatakan bahwa mengganti terapi ARV berbasis efavirenz ke dolutegravir dengan kombinasi tenofovir dan lamivudine juga dapat meningkatkan profil lipid, sehingga perubahan ini dapat memberikan keuntungan kepada ODHIV dengan resiko penyakit kardiovaskuler tinggi (Khemla et al., 2023).

2. Gangguan Metabolisme pada ODHIV dengan Terapi ARV

Terapi obat ARV sudah diperkenalkan sejak pertengahan tahun 1990-an dan mengakibatkan pengurangan angka morbiditas dan mortalitas dari

infeksi HIV. Selain itu, ARV juga dapat meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi angka kematian yang berhubungan dengan AIDS. ARV juga sudah terbukti dapat mencegah transmisi infeksi HIV dengan mengurangi *viral load* hingga tidak terdeteksi dalam tubuh (Belay et al., 2014).

Namun, terapi obat ARV selalu dikaitkan dengan efek sampingnya yang dapat meningkatkan sindrom metabolik seperti dislipidemia, resistensi insulin, dan sindrom lipodistrofi HIV. Sindrom metabolik ini didukung oleh faktor resiko lain seperti obesitas, merokok, dan predisposisi genetik (Lake & Currier, 2013). Perubahan metabolik ini juga diketahui dapat berkontribusi dalam menimbulkan penyakit kardiovaskuler dan diabetes melitus, yang juga masih merupakan salah satu kendala dalam perawatan infeksi HIV (Belay et al., 2014).

Faktor lain yang dapat menyebabkan timbulnya sindrom metabolik adalah efek inflamasi kronis dan aktivasi imun yang muncul karena infeksi HIV itu sendiri. Sebelumnya, terbukti bahwasannya kombinasi terapi obat ARV dapat menyebabkan dislipidemia dan sindrom metabolik lain. Namun, keadaan ini biasanya juga dapat disebabkan oleh kombinasi dari infeksi HIV itu sendiri yang dapat menyebabkan perubahan dalam metabolisme lemak dan lipoprotein, inflamasi, dan aktivasi imun, dan faktor resiko lain. Pada HIV stadium lanjut dan kondisi peradangan kronis lainnya, interferon alfa dan TNF- α berkontribusi pada keadaan dislipidemia dengan mengganggu pembersihan trigliserida, mengubah oksidasi lipid dan metabolisme asam lemak bebas, dan mengurangi lipolisis yang dimediasi oleh insulin.

3. Betatrophin

a. Definisi

Betatrophin atau disebut juga TD26, LPL inhibitor, dan ANGPTL8, adalah protein/hormon yang disekresikan di dalam hati dan jaringan adiposa. Betatrophin merupakan *biomarker* yang dapat digunakan sebagai prediktor independen kejadian diabetes melitus tipe 2. Selain sebagai prediktor, penggunaan *biomarker* ini juga berfungsi untuk melihat perkembangan diabetes di masa depan, tingkat keparahan diabetes, serta komplikasinya yang menjadi upaya untuk dapat

menunda ataupun mencegah terjadinya diabetes dan komplikasi serius lainnya (Guo et al., 2022).

Banyak studi mengatakan bahwa konsentrasi betatrophin dalam plasma pada pasien dengan resistensi insulin, diabetes gestasional, obesitas, dan sindrom metabolik meningkat secara signifikan dibandingkan dengan populasi orang normal, khususnya pada pasien yang baru terdiagnosa diabetes melitus tipe 2 (Zhang et al., 2020).

Gen betatrophin terletak pada daerah kromosom 19p13.2 dan disekresikan secara utama di hati dan jaringan tisu. Meskipun sebagai besar diekskresikan di hati dan jaringan adiposa, betatrophin juga ditemukan di plasma dimana betatrophin meregulasi tingkat protein serum dan metabolisme lemak. Betatrophin juga terdapat di sitoplasma dan didistribusikan sebagai vesikel dengan berbagai ukuran. Vesikel betatrophin kecil menyerupai titik ($\leq 1 \mu\text{m}$) biasanya padat dan tersebar di sitoplasma, sedangkan vesikel betatrophin yang lebih besar ($1-2 \mu\text{m}$) menjadi kosong dan sering berhubungan dengan *lysosome-associated membrane protein 2* (LAMP2) dan/atau lipid droplet protein 2 (PLIN2), sehingga menunjukkan keterlibatan betatrophin dalam degradasi hidrolitik atau jalur regulasi lipid (Guo et al., 2022).

Studi mengatakan bahwasannya kadar betatrophin juga mempengaruhi formasi jaringan adiposa yang juga mempengaruhi metabolisme lemak seperti trigliserida. Menurut Gusarova *et al.* telah dikonfirmasi bahwa kadar trigliserida menurun setelah ekspresi betatrophin disupresi pada tikus percobaan. Selain itu, betatrophin juga termasuk kedalam famili ANGPTL dan berinteraksi dengan ANGPTL3 yang terlibat dalam proses metabolik trigliserida (Guo et al., 2022).

b. Kadar Betatrophin pada ODHIV

Resistensi insulin, yaitu keadaan dimana konsentrasi insulin dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa normal. Betatrophin juga telah diobservasi pada individu yang terkontrol dan diberikan terapi ARV (Non et al., 2017).

Meningkatnya level glukosa darah pada ODHIV biasanya dipengaruhi oleh intervensi pengobatan. Efektifitas pengobatan ARV dapat menyebabkan dua hal: pasien mengalami kenaikan berat badan dan peningkatan kesehatan, atau pengobatannya akan berpengaruh terhadap metabolisme glukosa tubuh. Pengobatan ARV juga berkaitan dengan masalah metabolik seperti resistensi insulin (Kumar et al., 2023).

Beberapa pasien dengan keadaan resistensi insulin biasanya lebih tinggi resiko terkena diabetes melitus. Namun, ODHIV memiliki kemajuan yang lebih signifikan dalam mengidap diabetes dibandingkan dengan pasien yang memiliki resistensi insulin pada ambang batas. Diperkirakan ODHIV memiliki 5 kali lipat level HOMA-IR (*Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance*) lebih tinggi dibandingkan pasien dengan level HOMA-IR pada ambang batas. Usia tua dan BMI yang tinggi merupakan salah satu faktor resiko yang konsisten teridentifikasi di antara ODHIV dengan diabetes (Non et al., 2017).

Banyak faktor yang dikatakan mempengaruhi terjadinya hal ini, termasuk terapi obat ARV, ko-infeksi dengan Hepatitis C Virus (HCV), disfungsi mitokondrial, meningkatnya volume asam lemak bebas, meningkatnya akumulasi lemak di otot dan organ-organ, meningkatnya level komponen pro-inflamasi, dan predisposisi genetik (Kumar et al., 2023).

4. Trigliserida

a. Definisi

Trigliserida adalah komponen utama dari *dietary fat* (lemak yang berasal dari makanan). Makromolekulnya terdiri dari *glycerol backbone* dengan tiga rantai asam lemak. Trigliserida adalah plasma yang dapat larut dan ditransportasikan oleh *chylomicrons* (CM), *very low-density lipoprotein* (VLDL), dan sisa-sisa VLDL yang secara kolektif disebut dengan lipoprotein kaya trigliserida (Filtz et al., 2024).

Setelah dikonsumsi, trigliserida melalui hidrolisis oleh enzim lipase di usus, membentuk asam lemak dan monogliserida. Monogliserida melalui esterifikasi di dalam enterosit dan kembali membentuk trigliserida pada reaksi yang dikatalisasi oleh diacylglycerol acyltransferase. Bersama dengan fosfolipid, ester kolesterol, dan jenis apoprotein lain, trigliserida dikemas ke dalam kilomikron baru menggunakan apolipoprotein B48 sebagai tempat oleh protein trigliserida mikrosomal (Filtz et al., 2024).

Hipertrigliseridemia merupakan peningkatan level trigliserida pada plasma yang diangkut dalam apolipoprotein B (apoB). Hipertrigliseridemia juga dapat diakibatkan oleh penyakit genetik primer seperti sindrom metabolik, obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan semua yang dapat mengganggu metabolisme lipoprotein kaya trigliserida (Wolska et al., 2020).

Hipertrigliseridemia biasanya ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida $>150\text{mg/dL}$ pada keadaan puasa, atau $>175\text{mg/dL}$ pada keadaan tidak puasa. Pasien dengan puasa atau tidak puasa yang memiliki kadar trigliserida antara 150 dan 499 mg/dL biasanya diklasifikasikan hipertrigliseridemia sedang, sedangkan hipertrigliseridemia berat berada di rentang $\geq 500\text{mg/dL}$ (Wolska et al., 2020).

b. Kadar Trigliserida pada ODHIV

Virus HIV dapat menyebabkan respon inflamasi yang mempengaruhi masalah metabolik seperti dislipidemia. Selain itu, penggunaan terapi ARV juga dapat menyebabkan dislipidemia, yang juga meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler (Khemla et al., 2023).

Dislipidemia merupakan keadaan abnormal dari metabolisme lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipoprotein plasma. Dislipidemia juga merupakan salah satu faktor utama penyebab penyakit kardiovaskuler. Faktor yang menyebabkan dislipidemia pada ODHIV adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit

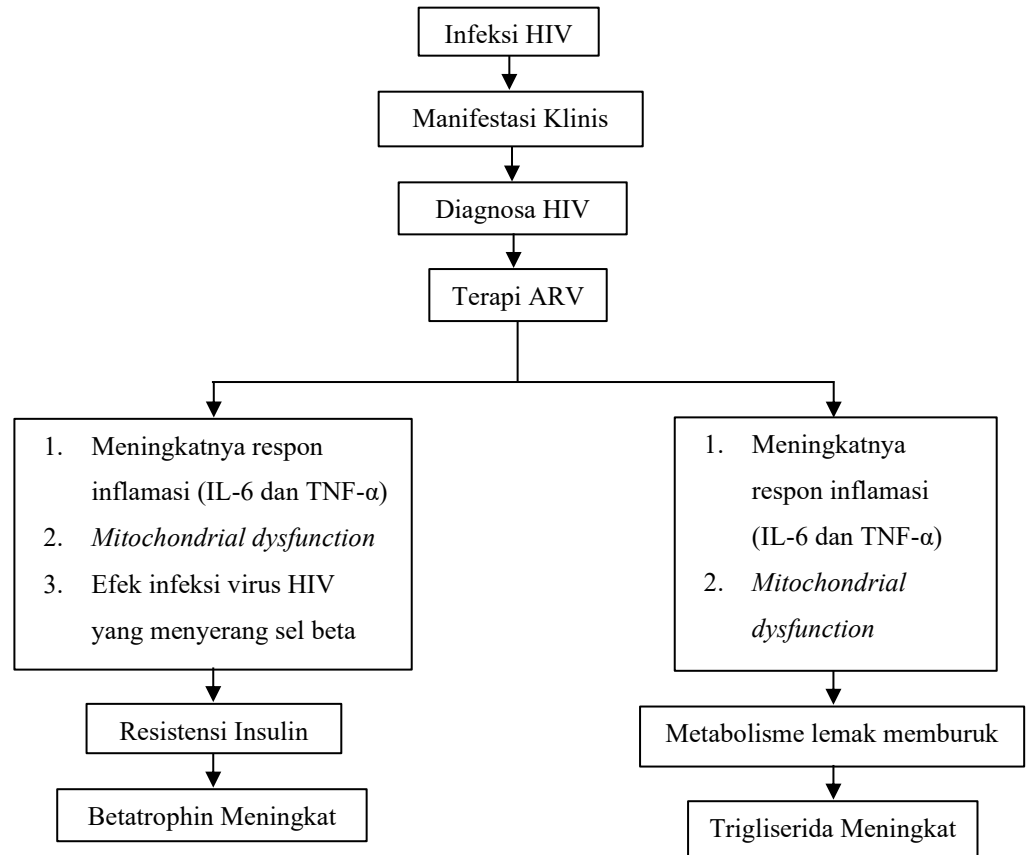
kardiovaskuler keluarga, obesitas, dan gaya hidup tidak teratur (Devi et al., 2018).

Dislipidemia sering ditemukan pada individu yang terinfeksi virus HIV secara tidak terkontrol dengan ciri-ciri kadar trigliserida tinggi, rendahnya kadar total kolesterol, LDL, dan HDL. Viremia pada infeksi HIV juga diasosiasikan dengan meningkatnya kadar VLDL dan trigliserida (Non et al., 2017).

Salah satu dislipidemia yaitu hipertrigliserida, yaitu meningkatnya kadar trigliserida dalam tubuh. Hipertrigliserida yang terjadi pada infeksi HIV salah satunya dikarenakan respon dari proses inflamasi kronis yang disebabkan oleh virus HIV. Mediator inflamasi yang terlibat antara lain interferon- α (IFN- α) dan interleukin-6 (IL-6) yang dapat meningkatkan lipogenesis (Devi et al., 2018).

Selain itu, hipertrigliseridemia juga dapat disebabkan oleh penggunaan obat ARV tergantung dengan regimen obat apa yang digunakan. Prevalensi hipertrigliseridemia mencapai 40-80% yang menunjukkan bahwa tipe dislipidemia ini sangat umum terjadi dikarenakan obat ARV (Devi et al., 2018). Lalu, keadaan resistensi insulin yang merupakan salah satu sindrom metabolik yang sering terjadi pada ODHIV juga dapat menyebabkan hipertrigliseridemia (Parhofer, 2015).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

- H_0 : Tidak ada korelasi antara betatrophin terhadap trigliserida pada ODHIV dengan terapi antiretroviral regimen tenofovir, lamivudine, dan dolutegravir.
- H_1 : Adanya korelasi antara betatrophin terhadap trigliserida pada ODHIV dengan terapi antiretroviral regimen tenofovir, lamivudine, dan dolutegravir.