

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

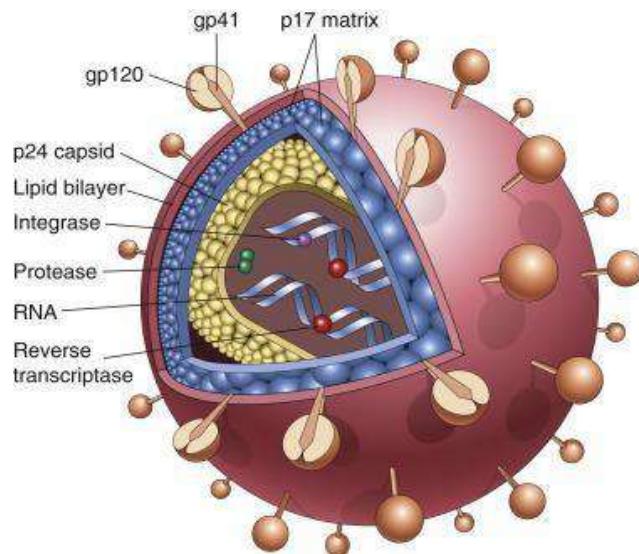
A. Landasan Teori

1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyerang sistem imun tubuh manusia, terutama sel T CD4+ yang berfungsi dalam respons imun. Infeksi HIV melalui beberapa tahap, dimulai dengan infeksi primer yang bisa disertai atau tanpa gejala akut, diikuti dengan fase asimptomatik di mana penderita tidak menunjukkan tanda-tanda penyakit, dan berlanjut ke tahap lebih lanjut yang dikenal sebagai *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*. HIV termasuk dalam keluarga retrovirus, yang memiliki kemampuan untuk mengubah materi genetiknya menjadi DNA dengan bantuan enzim reverse transcriptase. Virus ini menginfeksi sel-sel tubuh yang memiliki reseptor CD4, seperti sel T, monosit, dan makrofag. Setelah menginfeksi sel, HIV mengintegrasikan DNA-nya ke dalam DNA sel host, menjadikannya bagian dari sel tersebut. Karena itu, infeksi HIV bisa berlangsung seumur hidup, dengan virus yang terus berkembang di dalam sel tubuh. Infeksi HIV merusak sistem kekebalan tubuh secara bertahap, menurunkan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dan penyakit. AIDS merupakan tahap akhir dari infeksi HIV, yang ditandai dengan penurunan signifikan fungsi kekebalan tubuh, sehingga tubuh menjadi sangat rentan terhadap infeksi oportunistik dan beberapa jenis kanker. Terapi *antiretroviral (ARV)* dapat digunakan untuk mengendalikan infeksi dan memperlambat perkembangan penyakit menuju tahap AIDS (Afif *et al.* 2019).

HIV merupakan bagian dari keluarga virus yang dikenal sebagai *Retrovirus*, sebagai virus berselubung, HIV mengandung kapsid dan selubung yang terbentuk melalui tunas dan sekuestrasi lapisan lipid manusia, Genom HIV terdiri dari dua molekul RNA untai tunggal dengan tiga bagian penting yang disebut gag, pol, dan env. Bagian-bagian ini juga mengkode produk protein terkait yang penting bagi siklus hidup HIV, bagian gen gag mengkode empat protein yang penting bagi kapsid HIV, p24, p17, p7 dan p6. Protein ini berfungsi untuk membentuk kapsid berbentuk kerucut, memperkuat lapisan

membran bagian dalam, dan membentuk nukleoprotein dan kelompok RNA, dan memfasilitasi pelepasan partikel virus. Khususnya, gen pol mengkode p10, p51, p32 yang berhubungan dengan protease, reverse transcriptase, dan integrase. Masing-masing protein ini melakukan fungsi enzimatik yang penting bagi kelangsungan hidup dan replikasi HIV (Karan patel *et al.* 2021).



Sumber : (Kummar *et al.* 2015)

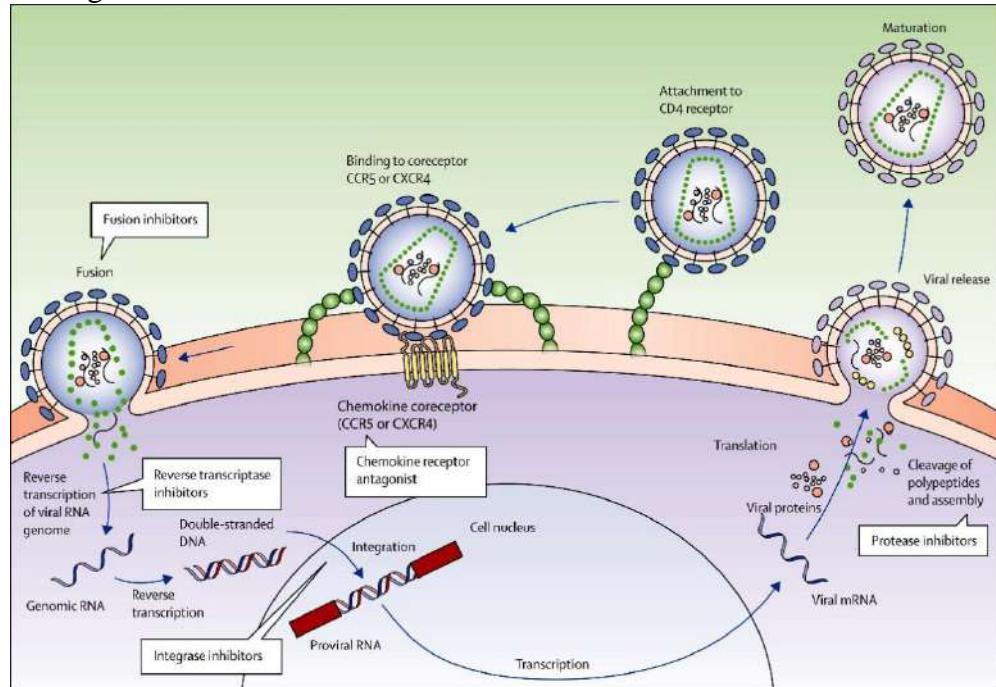
Gambar 2.1 Struktur HIV

a. Replikasi HIV

Infeksi dimulai saat partikel HIV menemukan sel Th (T-helper) dengan molekul permukaan yang disebut CD4. Partikel virus menggunakan gp120 untuk melekatkan dirinya pada membran sel, kemudian masuk ke dalam sel. Dalam sel partikel virus melepaskan RNA-nya, dan enzim reverse transcriptase kemudian mengubah RNA virus menjadi DNA. DNA HIV yang baru ini kemudian masuk ke dalam inti sel dan dengan bantuan enzim integrase dimasukkan ke dalam DNA sel hos (sel yang diinfeksi). Begitu berada dalam gen DNA, DNA HIV ini disebut provirus. DNA mengalami transkripsi, DNA HIV dibaca untuk menghasilkan protein virus dalam bentuk rantai panjang. Selanjutnya protein virus menyatu dan membentuk kapsid (kapsul) dan membuat tonjolan pada dinding sel lalu

melepaskan diri menjadi virus baru. HIV baru ini akhirnya mengalami maturasi dan siap menginfeksi sel-sel lainnya (Alamsyah *et al.* 2020).

b. Patogenesis



Sumber: Gary Maartens, 2014
Gambar 2.2 Siklus hidup HIV dan respons imun inang

Virus biasanya masuk tubuh dengan menginfeksi sel Langerhans di mukosa rektum atau mukosa vagina yang kemudian bergerak dan bereplikasi di kelenjar getah bening setempat. Virus kemudian disebarluaskan melalui viremia yang disertai dengan sindrom dini akut berupa panas, mialgia, dan artralgia. Pejamu memberikan respons seperti terhadap infeksi virus umumnya. Virus menginfeksi sel CD4, makrofag, dan sel dendritik dalam darah dan organ limfoid. Antigen virus nukleokapsid, p24 dapat ditemukan dalam darah selama fase ini. Fase ini kemudian dikontrol sel T CD4 dan antibodi dalam sirkulasi terhadap p24 dan protein envelop gp120 dan gp41. Efikasi sel Tc (T cytotoksik) dalam mengontrol virus terlihat dari menurunnya kadar virus. Respons imun tersebut menghancurkan HIV dalam kelenjar getah bening yang merupakan reservoir utama HIV selama fase selanjutnya dan fase laten. Dalam folikel limfoid, virus terkonsentrasi dalam bentuk kompleks imun yang diikat sel darah. Meskipun hanya kadar rendah virus diproduksi dalam fase laten, destruksi sel CD4 berjalan terus dalam kelenjar

limfoid. Akhirnya jumlah sel CD4 dalam sirkulasi menurun. Hal ini dapat memerlukan beberapa tahun. Kemudian menyusul fase progresif kronis dan penderita menjadi rentan terhadap berbagai infeksi oleh kuman nonpatogenik (Baratawidjaja *et al.* 2010).

Setelah HIV masuk ke dalam sel dan terbentuk DNA, intergrasi DNA viral ke dalam genom sel pejamu membentuk provirus. Provirus tetap laten sampai kejadian dalam sel terinfeksi mencetuskan aktivasinya, yang mengakibatkan terbentuk dan pelepasan partikel virus. Walau CD4 berikatan dengan envelop glikoprotein HIV, diperlukan reseptor kedua supaya dapat masuk dan terjadi infeksi. Galur tropik sel T HIV-1 menggunakan koreseptor CXCR4, sedangkan galur tropik makrofag menggunakan CCR5. Kedua reseptor ini merupakan reseptor kemokin 8 dan ligan normalnya dapat menghambat infeksi HIV ke dalam sel. Subjek yang baru terinfeksi HIV dapat disertai gejala atau tidak. Gejala utama berupa sakit kepala, sakit tenggorok, panas, dan ruam yang terjadi sekitar 2-6 minggu setelah infeksi, tetapi dapat terjadi antara 5 hari dan 3 bulan (Baratawidjaja *et al.* 2010).

c. Penularan HIV/AIDS

Penularan HIV/AIDS bisa melalui beberapa cara:

- 1) Transmisi seksual Penularan HIV/AIDS dengan cara transmisi seksual paling sering terjadi. Penularan terjadi melalui hubungan seksual (homeseksual dan heteroseksual) melalui mani, cairan vagina, dan serviks.
- 2) Transmisi non seksual Transmisi non seksual terbagi menjadi dua cara: Transmisi Parental Penggunaan jarum suntik dan alat tusuk (tindik) yang telah terkontaminasi. Transmisi Transplasental Penularan dari ibu positif HIV ke bayi (beresiko 50%). Penularan dapat terjadi diwaktu hamil, melahirkan, dan menyusui.
- 3) Penularan masa prenatal HIV yang ditularkan dari ibu ke bayi melalui 3 cara: Dalam uterus (lewat plasenta), sewaktu persalinan, melalui air susu ibu (Yulrina *et al.* 2015).

d. Manifestasi Klinik

Infeksi HIV tidak akan langsung memperlihatkan tanda atau gejala tertentu. Dalam perjalanannya, Infeksi HIV dapat melalui 3 fase klinis (Ning *et al.* 2016).

- 1) Infeksi Akut 9 Dalam 2 hingga 6 minggu setelah terinfeksi, HIV menginfeksi sel target, yang terjadi adalah replikasi yang menghasilkan berjuta-juta virus baru, terjadi viremia yang memacu sindrom infeksi akut. Gejala yang terjadi dapat berupa demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, nyeri otot dan sendi serta batuk.
- 2) Infeksi Laten Setelah infeksi akut, dimulailah infeksi asimptomatis yang umumnya berlangsung setelan 8 sampai 10 tahun. Meskipun pada fase ini virion di plasma menurun, replikasi tetap terjadi didalam kelenjar limfe dan jumlah limfosit T-CD4 perlahan menurun walaupun belum menunjukkan gejala. Beberapa pasien dapat menderita sarkoma kaposis, herpes zoster, herpes simpleks, sinusitis bacterial, atau pneumoni yang mungkin tidak berlangsung lama.
- 3) Infeksi Kronis Akibat replikasi virus yang diikuti kerusakan kematian sel dendritik folikuler karena banyaknya virus, fungsi kelenjar limfe sebagai perangkap virus menurun dan virus dicurahkan ke dalam darah. Saat ini terjadi respon imun sudah tidak mampu meredam jumlah virion yang berlebihan. Limfosit T-CD4 semakin tertekan oleh karena intervensi HIV yang semakin banyak dan jumlahnya dapat menurun. Penurunan limfosit T mengakibatkan sistem imun menurun dan pasien semakin rentan terhadap berbagai penyakit infeksi sekunder, dan akhirnya pasien jatuh pada kondisi AIDS.

e. Diagnosis HIV

Diagnosis HIV ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium HIV dilakukan pada semua orang dengan gejala klinis yang mengarah ke HIV/AIDS, dan dilakukan untuk menyaring HIV pada semua remaja dan orang dewasa dengan peningkatan resiko infeksi HIV, dan semua wanita hamil (Permenkes, 2014).

Berikut ini pemeriksaan laboratorium HIV:

- a. Tes Cepat Tes cepat hanya dilakukan untuk keperluan skrining, dapat mendeteksi antibodi terhadap HIV-1 maupun HIV-2. Tes cepat dapat dijalankan pada jumlah sampel yang lebih sedikit dan waktu tunggu untuk mengetahui hasil kurang dari 20 menit.
- b. Tes *Enzyme Immunoassay* (EIA) antibody HIV Tes ini berguna sebagai skrining maupun diagnosis HIV dengan mendeteksi antibody HIV-1 dan HIV-2.
- c. Tes *Western Blot* Metode ini digunakan untuk menegakkan diagnosis HIV dengan sensitivitas yang tinggi. Pemeriksaan cukup sulit, mahal dan membutuhkan waktu sekitar 24 jam.
- f. Tes Virologi
 - a) HIV DNA kualitatif (EID)
untuk mendeteksi keberadaan virus dan tidak bergantung pada keberadaan antibodi HIV. Tes ini digunakan untuk diagnosis pada bayi.
 - b) HIV RNA kuantitatif
untuk memeriksa jumlah virus didalam darah, dan dapat digunakan untuk pemantauan ARV pada dewasa dan diagnosis pada bayi jika HIV DNA tidak tersedia.
 - c) *Polimerase Chain Reaction* (PCR)
untuk mendiagnosa anak berumur kurang dari 18 bulan. Bayi yang diketahui terpajan HIV sejak lahir dianjurkan untuk diperiksa paling awal pada umur 6 minggu
 - d) *Viral load test*
Tes *viral load* HIV adalah tes yang digunakan untuk mengukur jumlah virus HIV di dalam darah yang dinyatakan dalam satuan kopi per mililiter (ml) darah. Skrining untuk infeksi HIV adalah yang terpenting, karenaseseorang yang terinfeksi mungkin tetap asimptomatik selama bertahun-tahun saat infeksi berlangsung. Cakupan tes HIV yang tinggi akan dapat menemukan orang dengan HIV/AIDS sehingga 11 orang

tersebut dapat diobati dengan antiretroviral sehingga resiko penularan HIV ke orang lain menjadi rendah (Nasronudin *et al.* 2007)

g. Pencegahan HIV

Human Immunodeficiency Virus tidak mengenal siapa, HIV tidak mengenal kelompok, tapi HIV berisiko terhadap perilaku. Cara yang paling lazim seseorang terinfeksi HIV adalah melalui hubungan seksual dengan pengidap HIV. Tidak dapat dilihat apakah seseorang terinfeksi HIV atau tidak. Hal ini berarti bahwa seseorang harus melindungi dirinya sendiri dan pasangan seksualnya dengan cara:

- 1) Tidak melakukan hubungan seksual.
- 2) Penularan tidak akan terjadi bila penis, bibir, vagina dan anus tidak pernah bersentuhan dengan penis, bibir, vagina dan anus orang lain.
- 3) Penggunaan kondom lateks atau poliuretan sewaktu melakukan hubungan seks sangat mengurangi risiko penularan HIV dan jangan menggunakan kondom dari bahan kulit alami (Ning *et al.* 2016).

2. Antiretroviral Therapy (ART)

Pada beberapa tahun terakhir ini, penatalaksanaan klinis penyakit HIV di Negara maju berubah secara drastis dengan tersedianya obat *antiretroviral* (ARV). ARV bekerja langsung menghambat replikasi (penggandaan diri) HIV. Terapi *antiretroviral* (ARV) dengan mengkombinasikan beberapa obat ARV bertujuan untuk mengurangi *viral load* (jumlah virus dalam darah) agar menjadi sangat rendah atau di bawah tingkat yang dapat terdeteksi untuk jangka waktu yang lama. Saat ini ada tiga golongan ARV yang tersedia di Indonesia :

- a. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI): obat ini dikenal sebagai analog nukleosida yang menghambat proses perubahan RNA virus menjadi DNA. Proses ini diperlukan agar virus dapat bereplikasi. Obat dalam golongan ini termasuk zidovudine (ZDV atau AZT), lamivudine (3TC), didanosine (ddl), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T) dan abacavir (ABC).
- b. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI): obat ini berbeda dengan NRTI walaupun juga menghambat proses perubahan RNA

menjadi DNA. Obat dalam golongan ini termasuk nevirapine (NVP), efavirenz (EFV), dan delavirdine (DLV) (TIM RSUD M.NATSIR, 2022).

ARV golongan NRTI dan NNRTI mempunyai cara kerja menghambat enzim reverse transcriptase sehingga menghambat pembentukan RNA virus menjadi DNA pada langkah ke 4 siklus hidup virus HIV. Sementara ARV yang termasuk golongan Protease Inhibitor (PI) sesuai namanya PI memiliki cara kerja menghambat enzim protease. Ensim protease sendiri adalah enzim yang berfungsi sebagai “gunting kimiawi” dalam pemotongan protein rantai panjang menjadi molekul protein yang lebih kecil pada langkah ke 10 : yaitu langkah yang memungkinkan protein virus yang baru dibentuk dan disusun.

a. Dampak ARV

Penggunaan ARV di Negara maju menyebabkan penurunan drastis morbiditas dan mortalitas akibat AIDS serta menimbulkan pemulihan kembali sistem kekebalan tubuh. Peningkatan jumlah CD4 rata – rata 100-200 pada tahun pertama. Pasien dengan kemajuan seperti ini dapat menghentikan profilaksis primer atau sekunder untuk beberapa infeksi oportunistik. Catatan : bila ARV dimulai pada waktu jumlah CD4 sangat rendah maka ada kemungkinan gejala infeksi Oportunistik tertentu dapat muncul lagi pada saat sistem kekebalan tubuh mulai pulih kembali dan melawan infeksi yang sudah ada. Hal ini disebut sebagai *immune reconstitution syndrome* atau sindrom pemulihan kembali kekebalan.

b. TLE

Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yang terdiri dari Tenofovir (TDF) 300 mg, Lamivudine (3TC) 300 mg dan Efavirenz (EFV) 600 mg. Kombinasi ini biasa disebut dengan FDC TLE Dosis : 1x sehari 1 tablet

- Efek samping: Gangguan pada Sistem Saraf Pusat (seper mimpi buruk, depresi, kebingungan, halusinasi, pusing atau keliyengan), Mual Gangguan fungsi hati, Ginekomasa (pembesaran payudara pada pria), Naiknya kadar lemak dalam darah (Buku saku ARV, 2020)

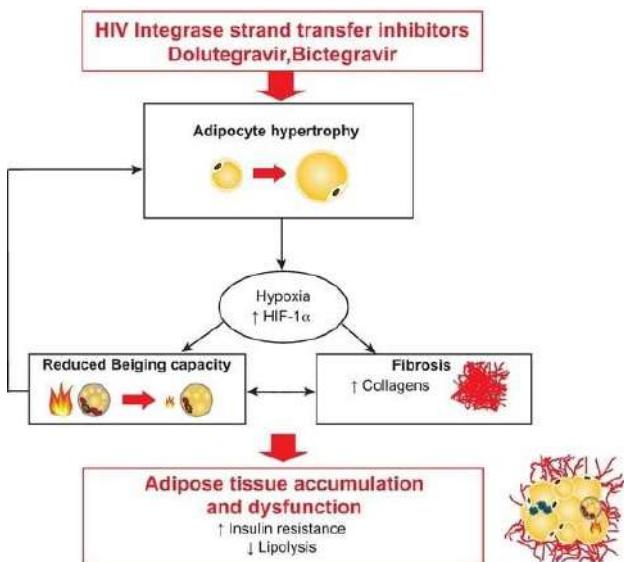
c. TLD

Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yang terdiri dari Tenofovir (TDF) 300 mg, Lamivudine (3TC) 300 mg dan Dolutegravir (DTG) 50 mg Kombinasi ini

biasa disebut dengan FDC TLD Dosis : 1x sehari 1 tablet Kombinasi ini merupakan pilihan utama pengobatan bagi Orang dengan HIV saat ini (sesuai rekomendasi WHO).

Keunggulan TLD : Tablet lebih kecil sehingga mudah dikonsumsi, lebih cepat dalam menekan/ supresi virus, efek samping yang lebih ringan, kemungkinan gagal terapi lebih rendah, Dapat diminum sebelum/sesudah makan, Interaksi dengan obat-obatan lainnya lebih sedikit

Efek samping (Dolutegravir): Sakit kepala, Gangguan tidur/ insomnia, Mual Pertambahan berat badan (Buku saku ARV, 2020)



Sumber : Efek samping obat TLD terhadap adiposa

Gambar 2.4 Peningkatan lemak yang menyebabkan akumulasi lemak

Persyaratan untuk pemberian ARV Persyaratan berikut penting untuk pemberian ARV secara baik :

- 1) Tes HIV secara sukarela disertai konseling (VCT) yang mudah dijangkau untuk mendiagnosis HIV secara dini
- 2) Konseling bagi pasien dan pendamping untuk memberikan pengertian tentang ARV, pentingnya kepatuhan pada terapi, efek samping yang mungkin terjadi, dll
- 3) Konseling lanjutan untuk memberi dukungan psikososial dan mendorong kepatuhan serta untuk menghadapi masalah nutrisi yang dapat timbul akibat ARV

- 4) Laboratorium untuk memantau efek samping obat termasuk Hb, tes fungsi hati,dll
- 5) Kemampuan untuk mengenal dan menangani penyakit umum dan infeksi oportunistik akibat HIV
- 6) Tersedianya obat yang mutu dengan jumlah yang cukup, termasuk obat untuk infeksi oportunistik dan penyakit yang berhubungan dengan HIV
- 7) Tersedianya tim kesehatan terpadu termasuk dokter, perawat, konselor, pekerjaan sosial, dukungan sebaya. Tim ini seharusnya membantu pembentukan kelompok dukungan ODHA dan pendampingnya
- 8) Adanya pelatihan, pendidikan berkelanjutan, pemantauan dan umpan balik tentang penatalaksanaan penyakit HIV yang efektif termasuk system untuk menyebarluaskan informasi dan pedoman baru
- 9) Obat ARV diresepkan / digunakan secara rasional sesuai pedoman yang berlaku (TIM HIV RSUD M.NATSIR, 2022)

3. Adiposit

Massa tubuh manusia secara sederhana dibagi menjadi dua bagian utama, yaitu massa lemak (massa dari jaringan lemak) dan massa bebas lemak (massa dari jaringan selain lemak). Massa bebas lemak terdiri dari tulang, otot, air ekstraseluler, jaringan saraf dan organ-organ lain yang secara konseptual aktif dalam proses metabolisme, massa lemak dalam tubuh terdistribusi menjadi lemak subkutan dan lemak viseral.

a. Lemak Subkutan

Adalah lemak yang terletak secara superfisial berada di bawah lapisan kulit yang sekitarnya terdapat pembuluh darah dan saraf sehingga karena letaknya, lemak ini dapat dicubit. Lemak subkutan berfungsi untuk melindungi kulit terhadap trauma dan menyimpan energi yang ukurannya berbanding lurus dengan kadar leptin plasma sehingga dapat dikatakan bahwa orang obesitas yang memiliki simpanan lemak besar, juga semakin banyak leptin yang dibebaskan ke dalam darah.

b. Lemak Visceral

Merupakan lemak yang terletak lebih dalam yaitu di area rongga intraperitoneal yang mengelilingi organ abdominal dan membungkus organ tubuh manusia seperti jantung, hati, ginjal, lambung dan usus. Lemak ini berada di dalam organ dalam bentuk trigliserida yang jika terjadi kelebihan lemak viseral dapat bermanifestasi terhadap penyakit jantung, diabetes tipe 2, dan penyakit obesitas lainnya akibat terjadi proses peradangan kronik (Wijayanti *et al.* 2018).

c. Perbedaan Anatomi

Akumulasi lemak subkutan merupakan penyangga fisiologis normal untuk asupan energi berlebih, dengan pengeluaran energi terbatas. Lemak subkutan berfungsi sebagai tempat penampungan metabolisme tempat asam lemak bebas (FFA) dan gliserol berlebih disimpan sebagai trigliserida (TG) dalam adiposit. Ketika kapasitas penyimpanan SAT terlampaui atau kemampuannya untuk menghasilkan adiposit baru terganggu karena predisposisi genetik atau stres (stres fisiologis dan mental), lemak mulai terakumulasi di area di luar jaringan subkutan – tempat penyimpanan energi alami. Stres kronis menyebabkan peningkatan kadar kortesol yang dapat menyebabkan akumulasi VAT (visceral).

1. Lemak intra-abdomen

Area utama untuk penimbunan lemak subkutan adalah daerah femerogluteal, punggung, dan dinding perut anterior. Sekitar 80% dari seluruh lemak tubuh berada di area subkutan, sedangkan lemak perut terdapat dalam dua tempat utama: subkutan dan intra abdominal. Lemak intra abdomen ini juga disebut Lemak visceral yang menyumbang hingga 10–20% dari total lemak pada pria dan 5–8% pada wanita. Jumlah lemak visceral meningkat seiring bertambahnya usia dan jenis kelamin.

d. Perbedaan fisiologis dan metabolik

1. Resistensi Insulin

Adiposit dari VAT lebih resisten terhadap insulin dibandingkan adiposit SAT. Adiposit yang lebih kecil cenderung lebih sensitif terhadap insulin, adiposit yang besar menjadi resisten terhadap insulin. Jumlah lemak visceral merupakan faktor penting yang terkait dengan variasi

sensitivitas insulin. Resistensi insulin mencegah glukosa dan lebih banyak lemak memasuki sel dan teroksidasi secara istimewa. Subjek dengan obesitas perut visceral, jika dibandingkan dengan mereka yang mengalami obesitas perifer, memiliki pembuangan glukosa yang lebih rendah, oksidasi glukosa, dan oksidasi lipid yang lebih besar.

2. Penyerapan Gula

Jaringan adiposa viseral memiliki tingkat penyerapan glukosa terstimulasi insulin yang lebih tinggi dibandingkan dengan adiposit subkutan

3. Penyerapan asam lemak bebas dan trigliserida yang bersirkulasi

Adiposit kecil dalam SAT memiliki aviditas tinggi terhadap penyerapan FFA dan TG. Adiposit baru yang lebih kecil dan lebih sensitif terhadap insulin bertindak sebagai penyerap atau 'penyangga' yang kuat, yang dengan raksas menyerap FFA dan TG yang beredar pada periode pasca makan. Sel SCAT dapat bertindak sebagai penyangga atau penampung bagi FFA dan TG yang bersirkulasi, tetapi setelah mencapai kapasitasnya, sel tersebut kehilangan manfaat perlindungannya, lemak mulai terakumulasi di jaringan yang tidak cocok untuk penyimpanan lipid.

e. Perbedaan klinis dan prognosis

1. Risiko Metabolik

Akumulasi lemak visceral dikaitkan dengan kecenderungan hiperglikemia, hiperinsulinemia, hipertrigliseridemia, gangguan toleransi glukosa, peningkatan lipoprotein kaya apolipoprotein B, yang merupakan ciri sindrom resistensi insulin. Peningkatan risiko terkena diabetes lebih besar pada individu dengan kelebihan VAT. Individu dengan kadar area VAT yang tinggi memiliki kadar kolesterol plasma dan TG rata-rata yang lebih tinggi dan nilai kolesterol lipoprotein densitas tinggi yang lebih rendah

2. Risiko vaskular dan kejadian kardiovaskular

Lemak visceral yang diukur berdasarkan ukuran pinggang telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk penyakit

kardiovaskular, hipertensi, dan stroke. Kelebihan VAT berpotensi menyebabkan hiperkoagulabilitas karena peningkatan sekresi PAI-1. peningkatan TG menyebabkan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (Ibrahim *et al.* 2010)

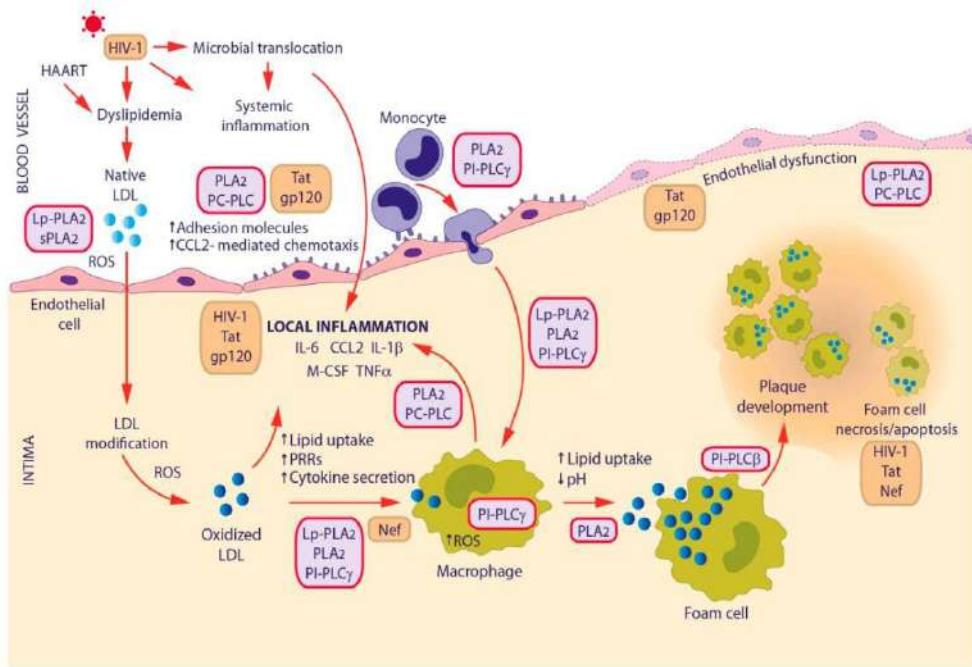
4. Tumor Neicrosis Factor Alpha (TNF- α)

TNF- α merupakan sitokin utama pada respons inflamasi akut terhadap bakteri negatif-gram dan mikroba lain. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF- α dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik . TNF disebut TNF- α atas dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- β atau limfotoksin. Sumber utama TNF adalah fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan antigen, sel NK dan sel mast. Pada kadar rendah, TNF bekerja terhadap leukosit dan endotel, menginduksi inflamasi akut. Pada kadar sedang, TNF- α berperan dalam inflamasi sistemik. Pada kadar tinggi, menimbulkan kelainan patologik syok septik (Dodik *et al.* 2023).

a. Reaksi Respon Inflamasi

Pelepasan mediator inflamasi seperti leukotrien dan prostaglandin serta kandungan sitoplasma lain akibat kerusakan sel merupakan inisiasi reaksi inflamasi pada trauma. Komponen bakteri dan toksin yang dikeluarkan bakteri merupakan rangsang inflamasi pada infeksi.

Degranulasi sel mast dan aktifasi komplemen akibat trauma fisik menyebabkan dilepaskannya histamine. Makrofag jaringan yang meningesti partikel dan debris, menjadikannya aktif dan melepaskan sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α . Macrophages juga menghasilkan chemokines, dimana kemokin ini dapat menarik perhatian lekosit khusus untuk bergerak menuju ke lokasi infeksi atau trauma . Prostaglandins, histamine dan komponen complement (terutama anaphylatoxins C3a and C5a) menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vascular. Kondisi Hiperpermeabilitas vaskuler meningkatkan extravasation cairan, termasuk macromolecules, dimana ekstravasasi makromolekul seperti ini pada kondisi vaskuler normal tidak mungkin terjadi.



Sumber: Francesca Spadaro, 2017

Gambar 2.5 Proses terjadinya inflamasi

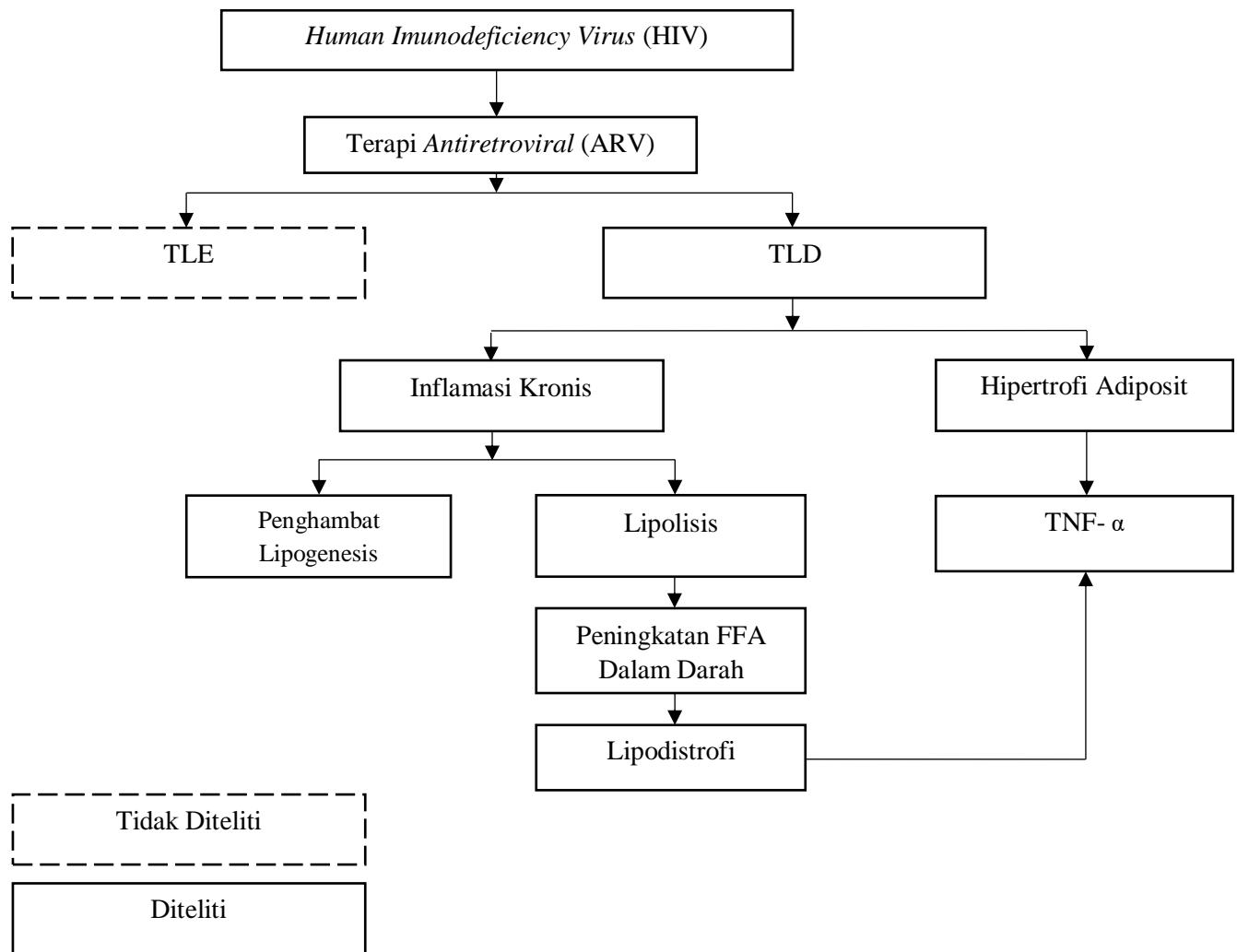
Reaksi inflamasi yang berlebihan dapat berakibat fatal dan salah satu manifestasi klinis reaksi inflamasi yang berlebihan disebut dengan SIRS. Perjalanan SIRS dijelaskan menurut teori yang dikembangkan oleh Bone dalam beberapa tahap dan salah satu sitokin yang berpengaruh yaitu sitokin inflamasi TNF- α beberapa tahap diantaranya :

- 1) Respon inflamasi sistemik didahului oleh suatu penyebab, misalnya luka bakar atau trauma berat lainnya. Kerusakan lokal merangsang pelepasan berbagai mediator pro-inflamasi seperti sitokin; yang selain membangkitkan respon inflamasi juga berperan pada proses penyembuhan luka dan mengerahkan sel-sel retikuloendotelial. Sitokin adalah pembawa pesan fisiologik dari respon inflamasi. Molekul utamanya meliputi *Tumor Necrotizing Factor* (TNF- α), interleukin (IL1, IL6), interferon, *Colony Stimulating Factor* (CSF), dan lain-lain. Efektor selular respon inflamasi adalah selsel PMN, monosit, makrofag, dan sel-sel endotel. Sel-sel untuk sitokin dan mediator inflamasi sekunder seperti prostaglandin, leukotrien, thromboxane, *Platelet Activating Factor*

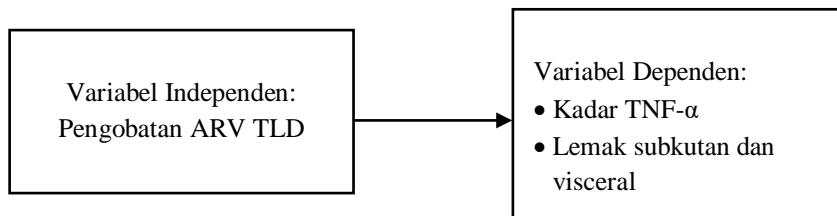
(PAF), radikal bebas, oksida nitrit, dan protease. Endotel teraktivasi dan lingkungan yang kaya sitokin mengaktifkan kaskade koagulasi sehingga terjadi trombosis lokal. Hal ini mengurangi kehilangan darah melalui luka, namun disamping itu timbul efek pembatasan (*walling off*) jaringan cedera sehingga secara fisiologik daerah inflamasi terisolasi.

- 2) Sejumlah kecil sitokin yang dilepaskan ke dalam sirkulasi justru meningkatkan respon lokal. Terjadi pergerakan makrofag, trombosit dan stimulasi produksi faktor pertumbuhan (*Growth Factor/GF*). Selanjutnya dimulailah respon fase akut yang terkontrol secara simultan melalui penurunan kadar mediator proinflamasi dan pelepasan antagonis endogen (antagonis reseptor IL1 dan mediator-mediator anti-inflamasi lain seperti IL4, IL10, IL11, reseptor terlarut TNF- α , (*Transforming Growth Factor/TGF*). Dengan demikian mediator-mediator tersebut menjaga respon inflamasi awal yang dikendalikan dengan baik oleh down regulating cytokine production dan efek antagonis terhadap sitokin yang telah dilepaskan. Keadaan ini berlangsung hingga homeostasis terjaga.
- 3) Jika homeostasis tidak dapat dikembalikan, berkembang tahap III (SIRS); terjadi reaksi sistemik masif. Efek predominan dari sitokin berubah menjadi destruktif. Sirkulasi dibanjiri mediator-mediator inflamasi sehingga integritas dinding kapiler rusak. Sitokin merambah ke dalam berbagai organ dan mengakibatkan kerusakan. Respon destruktif regional dan sistemik (terjadi peningkatan vasodilatasi perifer, gangguan permeabilitas mikrovaskular, akselerasi trombosis mikrovaskular, aktivasi sel leukosit-endotel) yang mengakibatkan perubahan-perubahan patologik di berbagai organ. Jika reaksi inflamasi tidak dapat dikendalikan, terjadi syok septik, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan kematian (Francesca *et al.* 2017)

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak ada hubungan yang signifikan terhadap kadar lemak subkutan dan visceral dengan kadar TNF- α pada penderita HIV yang menjalani pengobatan dengan ARV.

Ha : Adanya hubungan yang signifikan terhadap kadar lemak subkutan dan visceral dengan kadar TNF- α pada penderita HIV yang menjalani pengobatan dengan ARV.