

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. HIV

2.1.1. Definisi HIV/AIDS

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Sindrom/ Sindrom imunodefisiensi didapat*), adalah stadium akhir pada serangkaian abnormalitas imunologis dan klinis yang dikenal sebagai spektrum infeksi HIV. HIV yang dulu disebut sebagai HTLV-III (*Human T cell Lymphotropic Virus III*) atau LAV (*Lymphadenopathy Virus*) adalah virus sitopatik dari famili retrovirus (Price, 1992).

2.1.2. Struktur HIV

Virion HIV berbentuk sferis dan memiliki inti berbentuk kerucut, dikelilingi oleh selubung lipid yang berasal dari membran sel hospes. Inti virus mengandung protein kapsid terbesar yaitu p24, protein nukleokapsid p7/p9, dua kopi RNA genom, dan tiga enzim virus yaitu *protease*, *reverse transcriptase* dan *integrase*.

Protein p24 adalah antigen virus yang cepat terdeteksi dan merupakan target antibodi dalam tes *screening* HIV. Inti virus dikelilingi oleh matriks protein dinamakan p17, yang merupakan lapisan di bawah selubung lipid. Sedangkan selubung lipid virus mengandung dua glikoprotein yang sangat penting dalam proses infeksi HIV dalam sel yaitu gp120 dan gp41. Genom virus yang berisi gen *gag*, *pol*, dan *env* yang akan mengkode protein virus. Hasil translasi berupa protein prekursor yang besar dan harus dipotong oleh *protease* menjadi protein *mature* (Jawet, 2001).

2.1.3. Klasifikasi

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan kelompok virus RNA :

- Famili : Retroviridae
 Sub famili : Lentivirinae
 Genus : Lentivirus
 Spesies : *Human Immunodeficiency Virus 1* (HIV-1)

Human Immunodeficiency Virus 2 (HIV-2)

HIV menunjukkan banyak gambaran khas fisikokimia dari familinya. Terdapat dua tipe yang berbeda dari virus AIDS manusia, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Kedua tipe dibedakan berdasarkan susunan genom dan hubungan filogenetik (evolusioner) dengan lentivirus primata lainnya.

Berdasarkan pada deretan gen env, HIV-1 meliputi tiga kelompok virus yang berbeda yaitu M (main), N (New atau non-M, non-O) dan O (Outlier). Kelompok M yang dominan terdiri dari 11 subtipe atau clades (A-K). Telah teridentifikasi 6 subtipe HIV-2 yaitu sub tipe A-F (Jawetz, 2001).

2.1.4. Siklus HIV

Virus memasuki tubuh terutama menginfeksi sel yang mempunyai molekul protein CD4. Kelompok sel terbesar yang mempunyai molekul CD4 adalah limfosit T. Sel target lain adalah monosit, makrofag, sel dendrite, sel langerhans dan sel microglia (Price, 1992). Ketika HIV masuk tubuh, glycoprotein (gp 120) terluar pada virus melekatkan diri pada reseptor CD4 (*cluster of differentiation 4*), protein pada limfosit T-*helper*, monosit, makrofag, sel dendritik dan mikroglia otak. Glikoprotein terdiri dari dua sub-unit gp120 dan gp41.

Sub unit 120 mempunyai afinitas tinggi terhadap reseptor CD4 dan bertanggung jawab untuk ikatan awal virus pada sel. Perlekatan ini menginduksi perubahan konformasi yang memicu perlekatan kedua pada koreseptor. Dua reseptor kemokin utama yang digunakan oleh HIV adalah CCR5 dan CXCR4. Ikatan dengan kemoreseptor ini menginduksi perubahan konformasi pada sub unit

glikoprotein 41 (gp41) yang mendorong masuknya sekuens peptida gp41 ke dalam membran target yang memfasilitasi fusi virus.

Setelah terjadinya fusi, virus tidak berselubung mempersiapkan untuk mengadakan replikasi. Material genetik virus adalah RNA *single stand-sense* positif (ssRNA), virus harus mentranskripsi RNA ini dalam DNA secara optimal pada replikasi sel manusia (transkripsi normal terjadi dari DNA ke RNA, HIV bekerja mundur sehingga diberi nama retrovirus). Untuk melakukannya HIV dilengkapi dengan enzim unik RNA-dependent DNA *polymerase* (*reverse transcriptase*). *Reverse transcriptase* pertama membentuk rantai DNA komplementer, menggunakan RNA virus sebagai templet. Hasil sintesa lengkap molekul *double-strand* DNA (dsDNA) dipindahkan ke dalam inti dan berintegrasi ke dalam kromosom sel tuan rumah oleh enzim *integrase*. Integrasi ini menimbulkan beberapa masalah, pertama HIV dapat menyebabkan infeksi kronik dan persisten, umumnya dalam sel sistem imun yang berumur panjang seperti T-limfosit memori. Kedua, pengintegrasian acak menyebabkan kesulitan target. Selanjutnya integrasi acak pada HIV ini menyebabkan kelainan seluler dan mempengaruhi apoptosis.

Gabungan DNA virus dan DNA sel inang akan mengalami replikasi, transkripsi dan translasi. DNA polimerase mencatat dan mengintegrasikan provirus DNA ke mRNA, dan mentranslasikan pada mRNA sehingga terjadi pembentukan protein virus. Pertama, transkripsi dan translasi dilakukan dalam tingkat rendah menghasilkan berbagai protein virus seperti *Tat*, *Nef* dan *Rev*. Protein *Tat* sangat berperan untuk ekspresi gen HIV, mengikat pada bagian DNA spesifik yang memulai dan menstabilkan perpanjangan transkripsi. Belum ada fungsi yang jelas dari protein *Nef*. Protein *Rev* mengatur aktivitas *post* transkripsional dan sangat dibutuhkan untuk replikasi HIV.

Perakitan partikel virion baru dimulai dengan penyatuan protein HIV dalam sel inang. Nukleokapsid yang sudah terbentuk oleh ssRNA virus disusun dalam satu kompleks. Kompleks nukleoprotein ini kemudian dibungkus dengan 1 membran pembungkus dan dilepaskan dari sel pejamu melalui proses "budding"

dari membran plasma. Kecepatan produksi virus dapat sangat tinggi dan menyebabkan kematian sel inang (Dipiro, 2005).

2.1.5. Patogenesis

Perjalanan khas infeksi HIV yang tidak diobati, berjangka waktu sekitar satu dekade. Tahap-tahapnya meliputi infeksi primer, penyebaran virus ke organ limfoid, latensi klinis, peningkatan ekspresi HIV, penyakit klinis dan kematian. Durasi antara infeksi primer dan progresi menjadi penyakit klinis rata-rata sekitar 10 tahun. Pada kasus yang tidak diobati, kematian biasanya terjadi dalam 2 tahun setelah onset gejala.

Setelah infeksi primer, selama 4-11 hari masa antara infeksi mukosa dan viremia permulaan, viremia dapat terdeteksi selama sekitar 8-12 minggu. Virus tersebar luas ke seluruh tubuh selama masa ini, dan menjangkiti organ limfoid. Pada tahap ini terjadi penurunan jumlah sel T CD4 yang beredar secara signifikan. Respon imun terhadap HIV terjadi selama 1 minggu sampai 3 bulan setelah terinfeksi, viremia plasma menurun dan level sel CD4 kembali meningkat. Tetapi respon imun tidak mampu menyingkirkan infeksi secara sempurna, dan sel-sel yang terinfeksi HIV menetap dalam limfoid.

Masa laten klinis ini dapat berlangsung sampai 10 tahun, selama masa ini banyak terjadi replikasi virus. Siklus hidup virus dari saat infeksi sel ke saat produksi keturunan baru yang menginfeksi sel berikutnya rata-rata 2,6 hari. Limfosit T -CD4, merupakan target utama yang bertanggung jawab memproduksi virus.

Pasien akan menderita gejala-gejala konstitusional dan gejala klinis yang nyata, seperti infeksi oportunistik atau neoplasma. Level virus yang lebih tinggi dapat terdeteksi dalam plasma selama tahap infeksi yang lebih lanjut. HIV yang ditemukan pada pasien dengan penyakit tahap lanjut, biasanya jauh lebih virulen dan sitopatik dari pada strain virus yang ditemukan pada awal infeksi (Jawetz, 2001).

2.1.6. Penularan

HIV ditularkan selama kontak seksual (termasuk seks genital-oral), melalui paparan parenteral (pada transfusi darah yang terkontaminasi dan pemakaian bersama jarum suntik / *injecting drugs use* (IDU)) dan dari ibu kepada bayinya selama masa perinatal.

Seseorang yang positif- HIV asimtomatis dapat menularkan virus, adanya penyakit seksual lainnya seperti sifilis dan gonorrhoe meningkatkan resiko penularan seksual HIV sebanyak seratus kali lebih besar, karena peradangan membantu pemindahan HIV menembus barrier mukosa. Sejak pertama kali HIV ditemukan, aktivitas homoseksual telah dikenal sebagai faktor resiko utama tertularnya penyakit ini. Resiko bertambah dengan bertambahnya jumlah pertemuan seksual dengan pasangan yang berbeda.

Transfusi darah atau produk darah yang terinfeksi merupakan cara penularan yang paling efektif. Pengguna obat-obat terlarang dengan seringkali terinfeksi melalui pemakaian jarum suntik yang terkontaminasi. Paramedis dapat terinfeksi HIV oleh goresan jarum yang terkontaminasi darah, tetapi jumlah infeksi relatif lebih sedikit.

Angka penularan ibu ke anaknya bervariasi dari 13 % sampai 48% pada wanita yang tidak diobati. Bayi bisa terinfeksi di dalam rahim, selama proses persalinan atau yang lebih sering melalui air susu ibu (ASI). Tanpa penularan melalui ASI, sekitar 30% dari infeksi terjadi di dalam rahim dan 70% saat kelahiran. Data menunjukkan bahwa sepertiga sampai separuh infeksi HIV perinatal di Afrika disebabkan oleh ASI. Penularan selama menyusui biasanya terjadi pada 6 bulan pertama setelah kelahiran (Jawetz, 2001).

2.1.7. Gejala Klinis

Gejala-gejala dari infeksi akut HIV tidak spesifik, meliputi kelelahan, ruam kulit, nyeri kepala, mual dan berkeringat di malam hari. AIDS ditandai dengan supresi yang nyata pada sistem imun dan perkembangan infeksi

oportunistik berat yang sangat bervariasi atau neoplasma yang tidak umum (terutama sarcoma Kaposi).

Gejala yang lebih serius pada orang dewasa seringkali didahului oleh gejala prodormal (diare dan penurunan berat badan) meliputi kelelahan, malaise, demam, napas pendek, diare kronis, bercak putih pada lidah (kandidiasis oral) dan limfadenopati. Gejala-gejala penyakit pada saluran pencernaan, dari esophagus sampai kolon merupakan penyebab utama kelemahan. Tanpa pengobatan interval antara infeksi primer oleh HIV dan timbulnya penyakit klinis pertama kali pada orang dewasa biasanya panjang, rata-rata sekitar 10 tahun (Jawet, 2005).

WHO menetapkan empat stadium klinik pada pasien yang terinfeksi HIV/AIDS, sebagai berikut :

Tabel 2.1. Stadium klinik HIV

Stadium 1 Asimtomatik
Tidak ada penurunan berat badan Tidak ada gejala atau hanya Limfadenopati Generalisata Persisten
Stadium 2 Sakit ringan
Penurunan berat badan 5-10% ISPA berulang, misalnya sinusitis atau otitis Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir Luka disekitar bibir (<i>keilitis angularis</i>) Ulkus mulut berulang Ruam kulit yang gatal (seboroik atau prurigo-PPE (<i>Pruritic papular eruption</i>)) Dermatitis seboroik Infeksi jamur kuku
Stadium 3 Sakit sedang
Penurunan berat badan > 10% Diare, demam yang tidak diketahui penyebabnya, lebih dari 1 bulan Kandidosis oral atau vaginal Oral hairy leukoplakia TB Paru dalam 1 tahun terakhir Infeksi bakterial yang berat (pneumoni, piomiositis, dll) TB limfadenopati Gingivitis/ Periodontitis ulseratif nekrotikan akut Anemia (HB < 8 g%), netropenia (< 5000/ml), trombositopeni kronis (<50.000/ml)

Stadium 4 Sakit berat (AIDS)
Sindroma wasting HIV
Pneumonia pnemosistis, pnemoni bacterial yang berat berulang
Herpes simpleks ulseratif lebih dari satu bulan
Kandidosis esophageal
TB Extraparu
Sarcoma Kaposi
Retinitis CMV (Cytomegalovirus)
Abses otak Toksoplasmosis
Encefalopati HIV
Meningitis Kriptokokus
Infeksi mikobakteria non-TB meluas
Lekoensefalopati multifocal progresif (PML)
Peniciliosis, kriptosporidosis kronis, isosporiasis kronis, mikosis meluas, histoplasmosis ekstra paru, coccidiomikosis)
Limfoma serebral atau B-cell, non-Hodgkin (gangguan fungsi neurologis dan tidak sebab lain seringkali membaik dengan terapi ARV)
Kanker serviks invasive
Leismaniasis atipik meluas
Gejala neuropati atau kardiomiopati terkait HIV

[Sumber : WHO, 2008]

2.1.8. Diagnosis

Diagnosis pada infeksi HIV dilakukan dengan dua metode yaitu metode pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium meliputi uji imunologi dan uji virologi.

a). **Diagnosis klinik**

Sejak tahun 1980 WHO telah berhasil mendefinisikan kasus klinik dan sistem stadium klinik untuk infeksi HIV. WHO telah mengeluarkan batasan kasus infeksi HIV untuk tujuan pengawasan dan merubah klasifikasi stadium klinik yang berhubungan dengan infeksi HIV pada dewasa dan anak. Pedoman ini meliputi kriteria diagnosa klinik yang patut diduga pada penyakit berat HIV untuk mempertimbangkan memulai terapi antiretroviral lebih cepat (Read, 2007).

Tabel 2.2. Gejala dan tanda klinis yang patut diduga infeksi HIV

Keadaan Umum	
Kehilangan berat badan > 10% dari berat badan dasar Demam (terus menerus atau intermiten, temperatur oral > 37,5 ⁰ C) lebih dari satu bulan Diare (terus menerus atau intermiten) yang lebih dari satu bulan Limfadenofati meluas	
Kulit	
PPE* dan kulit kering yang luas merupakan dugaan kuat infeksi HIV. Beberapa kelainan seperti kutil genital (genital warts), folikulitis dan psoriasis sering terjadi pada ODHA tapi tidak selalu terkait dengan HIV	
Infeksi	
Infeksi jamur	Kandidosis oral* Dermatitis seboroik Kandidosis vagina kambuhan
Infeksi viral	Herpes zoster (berulang/melibatkan lebih dari satu dermatom)* Herpes genital (kambuhan) Moluskum contagiosum Kondiloma
Gangguan pernafasan	Batuk lebih dari satu bulan Sesak nafas TB Pnemoni kambuhan Sinusitis kronis atau berulang
Gejala neurologis	Nyeri kepala yang semakin parah (terus menerus dan tidak jelas penyebabnya) Kejang demam Menurunnya fungsi kognitif

* Keadaan tersebut merupakan dugaan kuat terhadap infeksi HIV
[Sumber : Dep Kes, 2007]

b). Diagnosis Laboratorium

Metode pemeriksaan laboratorium dasar untuk diagnosis infeksi HIV dibagi dalam dua kelompok yaitu :

1). Uji Imunologi

Uji imunologi untuk menemukan respon antibody terhadap HIV-1 dan digunakan sebagai test skrining, meliputi *enzyme immunoassays* atau *enzyme – linked immunosorbent assay* (ELISAs) sebaik tes serologi cepat (*rapid test*). Uji *Western blot* atau *indirect immunofluorescence assay* (IFA) digunakan untuk memperkuat hasil reaktif dari test kringing.

Uji yang menentukan perkiraan abnormalitas sistem imun meliputi jumlah dan persentase CD4⁺ dan CD8⁺ T-limfosit absolute. Uji ini sekarang tidak digunakan untuk diagnose HIV tetapi digunakan untuk evaluasi.

Deteksi antibodi HIV

Pemeriksaan ini dilakukan pada pasien yang diduga telah terinfeksi HIV. ELISA dengan hasil reaktif (positif) harus diulang dengan sampel darah yang sama, dan hasilnya dikonfirmasi dengan *Western Blot* atau IFA (*Indirect Immunofluorescence Assays*). Sedangkan hasil yang negatif tidak memerlukan tes konfirmasi lanjutan, walaupun pada pasien yang terinfeksi pada masa jendela (*window period*), tetapi harus ditindak lanjuti dengan dilakukan uji virologi pada tanggal berikutnya. Hasil negatif palsu dapat terjadi pada orang-orang yang terinfeksi HIV-1 tetapi belum mengeluarkan antibodi melawan HIV-1 (yaitu, dalam 6 (enam) minggu pertama dari infeksi, termasuk semua tanda-tanda klinik dan gejala dari sindrom retroviral yang akut. Positif palsu dapat terjadi pada individu yang telah diimunisasi atau kelainan autoimune, wanita hamil, dan transfer maternal imunoglobulin G (IgG) antibodi anak baru lahir dari ibu yang terinfeksi HIV-1. Oleh karena itu hasil positif ELISA pada seorang anak usia kurang dari 18 bulan harus di konfirmasi melalui uji virologi (tes virus), sebelum anak dianggap mengidap HIV-1.

Rapid test

Merupakan tes serologik yang cepat untuk mendeteksi IgG antibodi terhadap HIV-1. Prinsip pengujian berdasarkan aglutinasi partikel, imunodot (dipstik), imunofiltrasi atau imunokromatografi. ELISA tidak dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil rapid tes dan semua hasil rapid tes reaktif harus dikonfirmasi dengan *Western blot* atau IFA.

Western blot

Digunakan untuk konfirmasi hasil reaktif ELISA atau hasil serologi *rapid tes* sebagai hasil yang benar-benar positif. Uji *Western blot* menemukan keberadaan antibodi yang melawan protein HIV-1 spesifik (struktural dan enzimatik). *Western blot* dilakukan hanya sebagai konfirmasi pada hasil skrining berulang (ELISA atau *rapid tes*). Hasil negative *Western blot* menunjukkan

bahwa hasil positif ELISA atau *rapid tes* dinyatakan sebagai hasil positif palsu dan pasien tidak mempunyai antibodi HIV-1. Hasil *Western blot* positif menunjukkan keberadaan antibodi HIV-1 pada individu dengan usia lebih dari 18 bulan.

Indirect Immunofluorescence Assays (IFA)

Uji ini sederhana untuk dilakukan dan waktu yang dibutuhkan lebih sedikit dan sedikit lebih mahal dari uji *Western blot*. Antibodi Ig dilabel dengan penambahan fluorokrom dan akan berikatan pada antibodi HIV jika berada pada sampel. Jika slide menunjukkan fluoresen sitoplasma dianggap hasil positif (reaktif), yang menunjukkan keberadaan antibodi HIV-1.

Penurunan sistem imun

Progresi infeksi HIV ditandai dengan penurunan CD4⁺ T limfosit, sebagian besar sel target HIV pada manusia. Kecepatan penurunan CD4 telah terbukti dapat dipakai sebagai petunjuk perkembangan penyakit AIDS. Jumlah CD4 menurun secara bertahap selama perjalanan penyakit. Kecepatan penurunannya dari waktu ke waktu rata-rata 100 sel/tahun.

2). Uji Virologi

Tes virologi untuk diagnosis infeksi HIV-1 meliputi kultur virus, tes amplifikasi asam nukleat / *nucleic acid amplification test* (NAATs) , test untuk menemukan asam nukleat HIV-1 seperti DNA atau RNA HIV-1 dan test untuk komponen virus (seperti uji untuk protein kapsid virus (antigen p24)).

Kultur HIV

HIV dapat dibiakkan dari limfosit darah tepi, titer virus lebih tinggi dalam plasma dan sel darah tepi penderita AIDS. Pertumbuhan virus terdeteksi dengan menguji cairan supernatan biakan setelah 7-14 hari untuk aktivitas *reverse transcriptase* virus atau untuk antigen spesifik virus.

NAAT HIV-1 (*Nucleic Acid Amplification Test*)

Menemukan RNA virus atau DNA proviral yang banyak dilakukan untuk diagnosis pada anak usia kurang dari 18 bulan. Karena asam nuklet virus mungkin berada dalam jumlah yang sangat banyak dalam sampel. Pengujian RNA dan DNA virus dengan amplifikasi PCR, menggunakan metode enzimatik untuk mengamplifikasi RNA HIV-1. Level RNA HIV merupakan petanda prediktif penting dari progresi penyakit dan menjadi alat bantu yang bernilai untuk memantau efektivitas terapi antivirus.

Uji antigen p24

Protein virus p24 berada dalam bentuk terikat dengan antibodi p24 atau dalam keadaan bebas dalam aliran darah individu yang terinfeksi HIV-1. Pada umumnya uji antigen p24 jarang digunakan dibanding teknik amplifikasi RNA atau DNA HIV karena kurang sensitif. Sensitivitas pengujian meningkat dengan peningkatan teknik yang digunakan untuk memisahkan antigen p24 dari antibodi anti-p24 (Read, 2007).

2.1.9. Infeksi Oportunistik

Penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV tahap lanjut adalah infeksi oportunistik, yaitu infeksi berat yang diinduksi oleh agen-agen yang jarang menyebabkan penyakit serius pada individu dengan kemampuan imun baik. Oleh karena itu pengobatan ditujukan untuk mengatasi beberapa agen patogen oportunistik sehingga memungkinkan pasien AIDS bertahan hidup lebih lama.

Infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada pasien AIDS meliputi infeksi dari:

- (1). Protozoa- spesies *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*
- (2). Jamur – *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis carinii*

- (3). Bakteri – *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, spesies salmonella, spesies streptokokus
- (4). Virus- *Cytomegalovirus*, *virus herpes simpleks*, *virus varicella-zoster*, *adenovirus*, *virus hepatitis* (Jawetz, 2001).

2.2. Respon Imun

Respon imun merupakan hasil kerjasama antara sel-sel yang berperan dalam respon imun itu sendiri. Sel-sel tersebut terdapat pada organ limfoid seperti kelenjar limfe, sumsum tulang, kelenjar timus, dan limpa. Respon imun ini akan mendeteksi keberadaan moleku-molekul asing dimana molekul tersebut memiliki bentuk yang berbeda dengan molekul normal.

Respon imun terdiri dari : Respon imun spesifik dan non spesifik. Respon imun spesifik atau disebut juga komponen adaptif atau imunitas didapat adalah mekanisme pertahanan yang ditujukan khusus terhadap satu jenis antigen, karena itu tidak dapat berperan terhadap antigen jenis lain. Respon imun non spesifik disebut juga komponen non adaptif atau *innate*, atau imunitas alamiah, artinya mekanisme pertahanan yang tidak ditujukan hanya untuk satu jenis antigen, tetapi untuk berbagai macam antigen. Imunitas alamiah sudah ada sejak individu dilahirkan dan terdiri atas berbagai macam elemen non spesifik.

Perbedaannya dengan pertahanan tubuh non spesifik adalah pertahanan tubuh spesifik harus kontak atau ditimbulkan terlebih dahulu oleh antigen tertentu, baru ia akan terbentuk. Sedangkan pertahanan tubuh non spesifik sudah ada sebelum ia kontak dengan antigen (Judarwanto, 2009).

Bila respon imun non spesifik tidak dapat mengatasi invasi mikroorganisme maka imunitas spesifik akan terangsang. Mekanisme pertahanan (respon imun) spesifik adalah mekanisme pertahanan yang diperankan oleh sel limfosit, dengan atau tanpa bantuan komponen sistem imun lainnya seperti sel

makrofag. Dilihat dari caranya diperoleh maka mekanisme pertahanan spesifik disebut juga respons imun didapat (*adaptive immunity*) (Albert, 2002).

Satu sampai tiga minggu pasca infeksi, ditemukan respon imun spesifik HIV berupa antibodi terhadap protein gp 120 dan p24, juga ditemukan sel T sitotoksik HIV yang spesifik. Dengan adanya respon imun yang adaptif tersebut, viremia menurun dan tidak disertai gejala klinis. Hal ini berlangsung 2-12 tahun, dengan menurunnya jumlah $CD4^+$ akan menunjukkan gejala klinis. Dalam 3-6 minggu pascainfeksi ditemukan kadar antigen HIV p24 dalam plasma yang tinggi. Antibodi HIV spesifik dan sel T sitotoksik menurun, sedangkan p24 meningkat. Perjalanan infeksi HIV ditandai oleh beberapa fase yang berakhir dengan defisiensi imun. Jumlah sel $CD4^+$ dalam darah mulai menurun di bawah normal 1500 sel/mm^3 dan penderita menjadi rentan terhadap infeksi dan disebut menderita AIDS (Baratawidjaya, 2009).

Penderita AIDS membentuk antibodi dan menunjukkan respon *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) terhadap antigen virus. Namun respon tersebut tidak mencegah progres penyakit. CTL juga tidak efektif membunuh virus karena virus mencegah sel yang terinfeksi untuk mengekspresikan *Major Histocompatibility Complex* (MHC-1). Antibodi terhadap glikoprotein envelope seperti gp 120 dapat inefektif, karena virus dengan cepat memutasi regio gp 120 yang merupakan sasaran antibodi. Respon imun HIV justru dapat meningkatkan penyebaran penyakit. Virus yang dilapisi antibodi dapat berikatan dengan (*Fragmen crystalizable Receptor*) Fc-R pada makrofag dan sel dendritik di kelenjar limfoid, sehingga meningkatkan virus masuk ke dalam sel-sel tersebut dan menciptakan reservoir baru. Bila CTL berhasil menghancurkan sel terinfeksi, virus akan dilepas dan menginfeksi lebih banyak sel.

2.3. Obat Antiretroviral

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang menghambat replikasi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (DepKes, 2006). Pengobatan infeksi HIV dengan antiretroviral digunakan untuk memelihara fungsi kekebalan tubuh mendekati keadaan normal, mencegah perkembangan penyakit, memperpanjang harapan

hidup dan memelihara kualitas hidup dengan cara menghambat replikasi virus HIV. Karena replikasi aktif HIV menyebabkan kerusakan progresif sistem imun, menyebabkan berkembangnya infeksi oportunistik, keganasan (malignasi), penyakit neurologi, penurunan berat badan yang akhirnya mendorong ke arah kematian (McEvoy, 2004).

Terdapat lebih dari 20 obat antiretroviral yang digolongkan dalam 6 golongan berdasarkan mekanisme kerjanya, terdiri dari :

- *Nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI)*
NRTIs bekerja dengan cara menghambat kompetitif *reverse transcriptase* HIV-1 dan dapat bergabung dengan rantai DNA virus yang sedang aktif dan menyebabkan terminasi. Obat golongan ini memerlukan aktivasi intrasitoplasma, difosforilasi oleh enzim menjadi bentuk trifosfat. Golongan ini terdiri dari : Analog deoksitimidin (Zidovudin), analog timidin (Stavudin), analog deoksiadenosin (Didanosin), analog adenosin (Tenovir disoproxil fumarat/TDF), analog sitosin (Lamivudin dan Zalcitabin) dan analog guanosin (Abacavir) (Katzung, 2004).
- *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)*
NNRTIs bekerja dengan cara membentuk ikatan langsung pada situs aktif enzim *reverse transcriptase* yang menyebabkan aktivitas polimerase DNA terhambat. Golongan ini tidak bersaing dengan trifosfat nukleosida dan tidak memerlukan fosforilasi untuk menjadi aktif. Golongan ini terdiri dari: Nevirapin, Efavirenz, Delavirdine (Katzung, 2004).
- *Protease inhibitors (PIs)*
Selama tahap akhir siklus pertumbuhan HIV, produk-produk gen Gag-Pol dan Gag ditranslasikan menjadi poliprotein dan kemudian menjadi partikel yang belum matang . Protease bertanggung jawab pada pembelahan molekul sebelumnya untuk menghasilkan protein bentuk akhir dari inti virion matang dan protease penting untuk produksi virion infeksius matang selama replikasi. Obat golongan ini menghambat kerja enzim protease sehingga mencegah pembentukan virion baru yang infeksius. Golongan ini terdiri dari : Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir (Katzung, 2004).

- *Fusion inhibitors* (FIs)
FIs menghambat masuknya virus ke dalam sel, dengan cara berikatan dengan subunit gp 41 selubung glikoprotein virus sehingga fusi virus ke sel target dihambat. Obat golongan ini terdiri dari : Enfuvirtide (T-20 atau pentafuside).
- *Antagonists CCR5*
Bekerja dengan cara mengikat CCR5 (reseptor kemokin 5) di permukaan sel CD4 dan mencegah perlekatan virus HIV dengan sel pejamu. Golongan ini terdiri dari : Maraviroc, Aplaviroc, Vicrivirox (Tsibris, 2007).
- *Integrase strand transfer inhibitors* (INSTI)
Bekerja dengan cara menghambat penggabungan sirkular DNA (cDNA) virus dengan DNA sel inang (hospes). Golongan ini terdiri dari : Raltegravir dan elvitegravir (Evering H, 2008).

Terapi tunggal ARV menyebabkan kemunculan cepat mutan HIV yang resisten terhadap obat. Kombinasi obat antiretroviral merupakan strategi yang menjanjikan secara klinik, ditunjuk sebagai terapi antiretroviral yang sangat aktif (HAART). Kombinasi ini mempunyai target multi langkah pada replikasi virus sehingga memperlambat seleksi mutan HIV. Tetapi HAART tidak dapat menyembuhkan infeksi HIV, karena virus menetap pada reservoir yang berumur panjang pada sel-sel yang terinfeksi, termasuk sel T CD4 memori, sehingga ketika HAART dihentikan atau terdapat kegagalan terapi, produksi virus kembali meningkat (Jawetz, 2005).

2.3.1. Tujuan pengobatan Antiretroviral

Berdasarkan pedoman nasional tahun 2004, tujuan pengobatan dengan Antiretroviral adalah :

1. Mengurangi laju penularan HIV di masyarakat
2. Menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan HIV
3. Memperbaiki kualitas hidup ODHA

4. Memulihkan dan / atau memelihara fungsi kekebalan tubuh
5. Menekan replikasi virus secara maksimal dan secara terus menerus

2.3.2. Kombinasi Antiretroviral

Prinsip Pemilihan obat ARV

- a) Pilihan pertama Lamivudin (3TC), ditambah
- b) Pilihan dari salah satu obat dari golongan *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), Zidovudin (AZT) atau Stavudin (d4T)

Tabel 2.3. Pilihan paduan ARV untuk lini pertama

Anjuran	Paduan ARV	Keterangan
Pilihan Utama	AZT+3TC+NVP	AZT dapat menyebabkan anemia, dianjurkan untuk pemantauan hemoglobin, tapi AZT lebih disukai dari pada d4T karena efek toksik d4T (lipodistrofi, asidosis laktat, neuropati perifer) Pada awal penggunaan NVP terutama pada pasien perempuan dengan CD4 > 250 beresiko untuk timbul gangguan hati simptomatik, yang biasanya berupa ruam kulit yang sering terjadi pada 6 minggu pertama dari terapi.
Pilihan alternatif	AZT+3TC+EFV	Efavirenz (EFV) sebagai substitusi dari NVP manakala terjadi intoleransi dan bila pasien mendapat terapi ripamfisin. EFV tidak boleh diberikan bila ada peningkatan enzim alanin aminotransferasi (ALT) pada tingkat 4 atau lebih. Perempuan hamil tidak boleh diterapi dengan EFV. Perempuan usia subur harus menjalani tes kehamilan terlebih dahulu sebelum mulai terapi dengan EFV
	d4T+3TC+NVP atau EFV	d4T dapat digunakan dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium

[Sumber : DepKes, 2007]

Profil obat 3TC (Lamivudin), AZT (Zidovudin), Stavudin (d4T), Nevirapin (NVP) dan Efavirenz (EFP) pada Lampiran 1

2.3.3. Indikasi memulai terapi Antiretroviral

Prosedur memulai ARV sesuai dengan Pedoman Nasional tahun 2007, dimana tes HIV ditawarkan pada pasien yang mengingikannya setelah mendapatkan konseling pra tes pada unit layanan konseling dan pemeriksaan sukarela (*Voluntary Counseling and Testing/ VCT*) untuk menemukan kasus yang memerlukan pengobatan dan layanan konseling tindak lanjut untuk memberikan dukungan psikososial. Indikasi lain untuk ditawarkan tes HIV adalah adanya infeksi menular seksual, hamil, tuberculosis (TB) aktif, gejala dan tanda lain yang mengarah pada infeksi HIV serta pasien yang beresiko tinggi tertular HIV.

Keputusan untuk memulai terapi ARV pada OHDA dewasa dan remaja didasarkan pada pemeriksaan klinis dan imunologis. Namun pada keadaan tertentu maka penilaian klinis saja dapat memandu keputusan memulai terapi ARV, semua pasien dengan stadium 3 dan 4 harus memulai terapi ARV. Infeksi oportunistik dan penyakit terkait HIV lainnya yang perlu pengobatan diredakan sebelum terapi ARV

Saat yang paling tepat untuk memulai terapi ARV adalah sebelum pasien jatuh sakit atau munculnya IO yang pertama. Perkembangan penyakit akan lebih cepat apabila terapi ARV dimulai pada saat $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ dibandingkan bila terapi dimulai pada $CD4$ di atas jumlah tersebut. Apabila tersedia sarana tes $CD4$ maka terapi ARV sebaiknya dimulai sebelum $CD4$ kurang dari 200 sel/mm^3 . Terapi ARV dianjurkan pada pasien dengan TB paru atau infeksi bakterial berat dan $CD4 < 350 \text{ sel/mm}^3$. Juga pada ibu hamil stadium klinis manapun dengan $CD4 < 350 \text{ sel/mm}^3$ (Depkes, 2007).

Tabel 2.4. Saat memulai terapi pada ODHA dewasa

Stadium Klinis	Bila tersedia pemeriksaan $CD4$	Bila tidak tersedia pemeriksaan $CD4$
1	Terapi antiretroviral dimulai bila $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$	Terapi ARV tidak diberikan
2		Bila jumlah total limfosit < 1200

3	Jumlah CD4 200-350 sel/mm ³ , pertimbangkan terapi sebelum CD4 < 200 sel/mm ³ Pada kehamilan atau TB : - Mulai terapi ARV pada semua ibu hamil dengan CD4 < 350 sel/mm ³ - Mulai terapi ARV pada semua ODHA dengan CD4 < 350 sel/mm ³ dengan TB paru atau infeksi bakterial berat	Terapi ARV dimulai tanpa memandang jumlah limfosit total
4	Terapi ARV dimulai tanpa memandang jumlah CD4	

Keterangan :

- CD4 dianjurkan digunakan untuk membantu menentukan mulainya terapi. Contoh, TB paru dapat muncul kapan saja pada nilai CD4 berapapun dan kondisi lain yang menyerupai penyakit yang bukan disebabkan oleh HIV (misalnya, diare kronis, demam berkepanjangan).
- Nilai yang tepat dari CD4 di atas 200 sel/mm³ dimana terapi ARV harus dimulai belum dapat ditentukan.
- Jumlah limfosit total ≤ 1200 sel/mm³ dapat dipakai sebagai pengganti bila pemeriksaan CD4 tidak dapat dilaksanakan dan terdapat gejala yang berkaitan dengan HIV (stadium II atau III). Hal ini tidak dapat dimanfaatkan pada ODHA asimtomatik. Maka, bila tidak ada pemeriksaan CD4, ODHA asimtomatik (Stadium I) tidak boleh diterapi karena pada saat ini belum ada petanda lain yang terpercaya di daerah dengan sumberdaya terbatas.

[Sumber : DepKes, 2007]

WHO tahun 2009 merekomendasikan untuk memulai terapi ARV :

1. Mulai pengobatan ARV pada semua pasien dengan HIV yang mempunyai jumlah CD4 ≤ 350 sel/mm³ tanpa memandang gejala klinik
2. Tes CD4 diharuskan untuk mengetahui jika pasien dengan stadium klinik 1 dan 2 perlu memulai terapi ARV.
3. Mulai pengobatan ARV pada semua pasien HIV dengan stadium klinik 3 dan 4 tanpa memandang jumlah CD4 (WHO, 2009).

Pada pasien dengan infeksi oportunistik aktif, jangan memulai terapi ARV bila masih terdapat IO yang aktif. Pada dasarnya IO harus diobati atau diredakan dulu, kecuali *Mycobacterium avium Complex* (MAC), dimana terapi ARV merupakan pilihan yang lebih baik, terutama apabila terapi spesifik untuk MAC tidak tersedia. Keadaan lain yang mungkin akan membaik ketika dimulai terapi ARV adalah kandidosis dan riptosporidosis.

Tabel 2.5. IO dan penyakit terkait HIV lainnya yang perlu pengobatan atau diredakan sebelum terapi ARV

Penyakit	Tindakan
Semua infeksi aktif yang tidak terdiagnosis pada pasien dengan demam atau sakit	Buat diagnosis dengan terapi, baru dimulai terapi ARV
TB	Terapi TB, mulai terapi ARV sesuai anjuran
PCP (<i>Pneumocystis Carinii</i> Pneumonia)	Terapi PCP, mulai terapi ARV segera setelah terapi PCP lengkap
Infeksi jamur invasif ; Kandidosis esophageal	Terapi kandidosis esophageal dulu, mulai terapi ARV segera setelah pasien mampu menelan dengan normal Terapi meningitis kriptokokal, penisilosis, histoplasmosis terlebih dahulu, mulai ARV setelah terapi lengkap
Pneumoni bacterial	Terapi pmeumoninya dulu, mulai terapi ARV setelah terapi lengkap
Malaria	Terapi malarianya dulu, mulai terapi ARV setelah terapi lengkap
Reaksi obat	Jangan mulai terapi ARV
Diare akut yang mungkin menghambat penyerapan ARV	Diagnosis dan terapi diare dulu, mulai terapi ARV setelah diare mereda atau terkendali
Anemia tidak berat (HB > 8g/dl)	Mulai terapi ARV bila tidak ada penyebab lain dari anemia (HIV sering menyebabkan anemia) hindari AZT
Kelainan kulit seperti PPE dan dermatitis seboroik, psoriasis, dermatitis ekspoliatif terkait HIV	Mulai terapi ARV (terapi ARV dapat meredakan penyakit)
Diduga MAC, kriptosporidiosis, mikrosporidiosis	Mulai terapi ARV (terapi ARV dapat meredakan penyakit)
Infeksi sitomegalovirus	Obati bila tersedia obatnya, bila tidak tersedia mulai terapi ARV

[Sumber : DepKes, 2007]

Persyaratan lain sebelum memulai terapi ARV

- Sebelum mendapat terapi ARV pasien harus dipersiapkan secara matang dengan konseling kepatuhan yang telah baku, sehingga pasien paham benar akan manfaat, cara penggunaan, efek samping obat, tanda-tanda bahaya dan lain sebagainya yang terkait dengan terapi ARV.

- Pasien yang akan mendapat terapi ARV harus memiliki pengawas minum obat (PMO), yaitu orang dekat pasien yang akan mengawasi kepatuhan minum obat.
- Pasien yang mendapat terapi ARV harus menjalani pemeriksaan untuk pemantauan klinis dengan teratur

2.3.4. Kepatuhan terapi antiretroviral

Alasan utama terjadinya kegagalan terapi ARV adalah ketidakpatuhan atau *adherence* (kepatuhan) yang buruk. Kepatuhan harus selalu dipantau dan dievaluasi secara teratur serta didorong pada setiap kunjungan pasien. Kepatuhan pada pengobatan antiretroviral sangat kuat hubungannya dengan supresi virus HIV, menurunkan resistensi, meningkatkan harapan hidup dan memperbaiki kualitas hidup. Karena pengobatan HIV merupakan pengobatan seumur hidup, dan karena banyak pasien yang memulai terapi dalam kondisi kesehatan yang baik dan tidak menunjukkan tanda penyakit HIV, maka kepatuhan menjadi tantangan khusus dan membutuhkan komitmen dari pasien dan tim yang merawatnya.

Kepatuhan berhubungan dengan karakteristik pasien, aturan dan dukungan kuat dari keluarga pasien. Informasi harus diberikan dan pasien mengerti mengenai penyakit HIV dan aturan khusus untuk menggunakan obat adalah sangat penting.

Beberapa faktor yang berhubungan dengan kurangnya kepatuhan, meliputi :

- Tingkat pendidikan yang rendah
 - Umur (seperti : kurang penglihatan, lupa)
 - Kondisi psikis (seperti : depresi, kurang dukungan sosial, dimensia, psikosis)
 - Ketergantungan obat aktif
 - Kesulitan menerima pengobatan (seperti : sulit menelan obat, jadwal minum obat harian)
 - Aturan pakai yang rumit (seperti : frekwensi pemberian obat, persyaratan makanan)
 - Efek obat yang tidak diinginkan
 - Pengobatan melelahkan
- (WHO, 2008).

2.3.5. Evaluasi terapi Antiretroviral

Setelah pengobatan dengan ARV dimulai, diperlukan pemantauan klinis dan laboratorium, meliputi :

- Penilaian tanda/gejala toksisitas obat yang potensial
- Konseling dan penilaian kepatuhan penilaian respon terapi dan tanda-tanda kegagalan pengobatan
- Pengukuran berat badan
- Pengujian CD4 paling sedikit setiap 6 bulan
- Pemantauan Hb bagi pasien yang menggunakan AZT

Pemantauan dilakukan 2,4,8,12 dan 24 minggu setelah pengobatan dimulai dan kemudian setiap enam bulan sekali untuk pasien yang telah stabil pada terapi (DepKes, 2007).

2.3.6. Indikasi kegagalan terapi Antiretroviral

Kegagalan terapi dapat didefinisikan secara klinis dengan menilai perkembangan penyakit, secara imunologis dengan penghitungan CD4 dan /atau secara virologis dengan mengukur *viral load*.

- Kegagalan klinis:
Munculnya IO pada stadium 4 setelah setidaknya 6 bulan dalam terapi ARV, kecuali TB, kandidosis esofageal, dan infeksi bakterial berat yang tidak selalu diakibatkan oleh kegagalan terapi. Telaah respon dari terapi terlebih dahulu, bila responnya baik maka jangan diubah dulu.
- Kegagalan Virologis:
Viral load > 10 000 / ml setelah 6 bulan menjalani terapi ARV. Kegagalan terapi ARV tidak dapat didiagnosis berdasarkan kriteria klinis semata dalam 6 bulan pertama pengobatan. *Viral load* masih merupakan indikator yang paling sensitif dalam menentukan adanya kegagalan terapi. Gejala klinis yang muncul dalam waktu 6 bulan terapi sering kali menunjukkan adanya IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*) dan bukan kegagalan terapi ARV.
- Kegagalan Imunologis
Setelah satu tahun terapi CD4 kembali atau lebih rendah dari pada awal

terapi ARV. Penurunan CD4 sebesar 50% dari nilai tertinggi yang pernah dicapai selama terapi ART (bila diketahui) (DepKes, 2007).

2.3.7. Indikasi Penggantian Antiretroviral

Efek samping obat dan kegagalan pengobatan merupakan dua alasan utama kemungkinan kombinasi ARV diubah.

- **Efek samping**

Kadang-kadang efek samping obat dapat begitu kuat, tidak dapat ditoleransi atau bahkan mengancam jiwa dimana pengobatan harus diubah. Dalam kasus seperti ini biasanya aman untuk mengubah hanya obat yang menyebabkan efek samping.

- **Kegagalan pengobatan**

Perubahan pengobatan diperlukan ketika ARV gagal untuk memperlambat replikasi virus dalam tubuh. Hal ini dapat terjadi sebagai akibat dari resistensi obat, kepatuhan kurang, penyerapan obat kurang, kombinasi obat lemah, peningkatan *viral load* HIV atau timbulnya penyakit terkait tanda-tanda kegagalan ART.

CD4 juga dapat digunakan untuk menentukan apakah perlu mengubah terapi atau tidak. Sebagai contoh, munculnya penyakit baru yang termasuk dalam stadium 3, di mana dipertimbangkan untuk mengubah terapi, tetapi bila CD4 >200 sel/mm³ tidak dianjurkan untuk mengubah terapi. Kadar viral load yang optimal sebagai batasan untuk mengubah paduan ARV belum dapat ditentukan dengan pasti. Namun viral load $> 5000-10.000$ turunan/ml diketahui berhubungan dengan perubahan klinis yang nyata atau turunnya jumlah CD4 (Dep Kes, 2007).