Peningkatan CD^{4+} Setelah Terapi ARV Pasien HIV/AIDS

Penulis
Dr. Refdanita, M.Si, Apt.

Penerbit
Pusat Publikasi Ilmiah Institut Sains dan Teknologi Nasional

Alamat
Gd. Rektorat Lt 1 Jl. Moh Kahfi II,Srengseng Sawah
Jagakarsa, Jakarta Selatan 12630

ISBN 978-623-93137-2-2

MONOGRAFI

PENINGKATAN CD^{4+} SETELAH TERAPI ARV PASIEN HIV/AIDS

Dr. Refdanita, M.Si, Apt

PUSAT PUBLIKASI IMIAH
INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL
2020

MONOGRAF
Peningkatan CD^{4+} Setelah Terapi ARV Pasien HIV/AIDS

Penulis
Dr. Refdanita, M.Si, Apt.

ISBN
978-623-93137-2-2

Penerbit
Pusat Publikasi Ilmiah Institut Sains dan Teknologi Nasional
LPPN-ISTN
Jl. Moh Kahfi II,Srengseng Sawah
Jagakarsa, Jakarta Selatan 12630

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi ALLAH SWT yang telah memberikan rahmat, nikmat, berkah, dan kekuatan yang tak terhingga, sehingga penulis dapat menyelesaikan monograf dengan judul **"Peningkatan CD^{4+} Setelah Terapi ARV Pasien HIV/AIDS"**. Penulis berharap dengan diterbitkannya monograf ini dapat dijadikan sebagai rujukan ilmiah bagi kalangan akademik, praktisi dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah ikut membantu dalam penyelesaian monograf ini. Penulis tentunya menyadari bahwa dalam penulisan monograf ini masih belum sempurna, utuk itu kritik dan saran terhadap penyempurnaan buku ini sangat diharapkan.

Jakarta, Oktober 2020
Dr. Refdanita, M.Si, Apt

DAFTAR ISI

Abstrak i

KATA PENGANTAR iii

DAFTAR ISI iv

BAB 1 PENDAHULUAN 1

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA 8

2.1 HIV/AIDS 8

2.2 Imunologi HIV 20

2.3 Virus HIV 22

2.4 Terapi Antiretrovirus 28

2.5 Kegagalan Terapi 36

BAB 3 METODE PENELITIAN 39

3.1 Desain Penelitian 39

3.2 Populasi dan Sampel 39

3.3 Prinsip Kerja Penelitian 40

3.4 Analisis data 40

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN 42

4.1 Karakteristik Pasien 42

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN 53

DAFTAR PUSTAKA 55

BAB 1 PENDAHULUAN

Human Immunodefisiensi Virus (HIV) merupakan virus yang dapat menyerang manusia dengan cara melemahkan sistem imun tubuh. Jika virus ini tidak ditangani dan diterapi dengan baik maka dapat menurunkan daya tahan tubuh hingga terjadi kondisi *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) (Kemenkes 2017). *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) merupakan sekelompok gejala penyakit yang timbul kerena turunnya kekebalan tubuh yang disebabkan oleh infeksi HIV (Kemeskes 2014). Infeksi HIV dibagi menjadi dua bentuk yaitu HIV-1 biasanya terdapat diseluruh dunia dan HIV-2 biasanya sering terdapat diwilayah Afrika. (Nur 2016, Geng 2010).

Wabah HIV yang menyebar ke seluruh dunia menyebabkan jumlah penderita HIV/AIDS mengalami peningkatan setiap tahunnya. HIV/AIDS menyebar di Indonesia pertama kali di provinsi Bali pada tahun 1987. Penyebaran virus HIV sangat cepat, sehingga sampai saat ini HIV/AIDS sudah menyebar pada 407 kabupaten/kota seluruh provinsi di Indonesia (Kemenkes 2016). Pada tahun 2012, UNICEF Indonesia menyatakan bahwa dalam waktu 25 menit terdapat satu jiwa yang terinfeksi HIV (UNICEF Indonesia 2012).

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017), terdapat beberapa provinsi yang melaporkan jumlah HIV terbanyak dari bulan Januari sampai Maret 2017. Provinsi tertinggi yang terinfeksi HIV adalah Jawa Timur dengan hasil yaitu 1.614 kasus, urutan kedua provinsi Jawa Barat yaitu 1.505 kasus dan uratan ketiga provinsi DKI Jakarta yaitu 1.403 kasus (Kemenkes 2017).

Prevalensi AIDS tertinggi terdapat di provinsi DKI Jakarta dengan 121 kasus , urutan kedua provinsi Jawa Timur dengan 103 kasus dan urutan ketiga Jawa Tengah yaitu 87 kasus (Kemenkes 2017). Pada tahun 2017 tercatat angka kematian tertinggi akibat AIDS dari bulan Januari sampai Maret 2017 provinsi Jawa Timur dengan jumlah 3,679 jiwa, DKI Jakarta 1,826 jiwa dan JawaTengah 1,554 jiwa (Kemenkes 2017).

Masalah HIV/AIDS ini merupakan masalah kesehatan tidak saja mengancam Indonesia tetapi banyak negara lain di seluruh dunia. Saat ini tidak ada negara yang terbebas dari masalah HIV/AIDS, karena HIV merupakan retrovirus. Retrovirus mempunyai enzim *reverse transkriptase* yang memungkinkan virus ini untuk mengubah informasi genetiknya yang berada dalam *ribonukleat* (RNA) ke dalam bentuk *deoksibonukleat* (DNA). Hasil perubahan informasi genetik ini akan diintegrasikan ke dalam informasi genetik sel limfosit yang diserang kemudian memanfaatkan mekanisme sel limfosit untuk menggandakan dirinya menjadi virus baru yang memiliki ciri seperti HIV (Widyanto 2013).

Sistem kekebalan tubuh manusia yang diserang oleh virus HIV adalah limfosit T-Helper yang memiliki reseptor CD^{4+}. Virus ini mempunyai affinitas terhadap molekul yang ada di permukaan CD^{4+}. Limfosit CD^{4+} adalah sebagai koordiator dari fungsi imunologis tubuh manusia sehingga tubuh kehilangan fungsi tersebut dan dapat menyebabkan gangguan respon imun yang progresif. Hal ini pada akhirnya menyebabkan penurunan nilai limfosit T-Helper yaitu reseptor CD^{4+}(Sudoyo 2009).

AIDS (*acquired immune deficiency* syndrome) adalah suatu syndrome penyakit yang diakibatkan oleh retrovirus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan ditandai oleh suatu kondisi

imunosupresi yang memicu infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, dan manifestasi neurologis (Kummar 2015).

Pengobatan HIV/AIDS dapat dilakukan dengan mengunakan terapi *antiretroviral* (ARV). Pasien HIV memerlukan pengobatan dengan terapi *antiretroviral* (ARV) untuk menurunkan jumlah virus HIV di dalam tubuh agar tidak masuk kedalam stadium AIDS, sedangkan pengidap AIDS memerlukan terapi ARV untuk mencegah terjadinya infeksi oportunistik dengan berbagai komplikasi (Baligh et al 2012).

Meskipun belum mampu menyembuhkan penyakit dan menambah tantangan dalam hal efek samping serta resistensi kronis terhadap obat, namun secara dramatis terapi ARV dapat menghambat replikasi virus HIV dan menekan viral load, meningkatkan kualitas hidup ODHA dan meningkatkan harapan masyarakat, sehingga pada saat ini HIV dan AIDS telah diterima sebagai penyakit yang dapat dikendalikan dan tidak lagi dianggap sebagai penyakit yang menakutkan (Ditjen PP&PL, 2011).[7] Kesalahan pengobatan antiretroviral dapat menyebabkan resistansi obat, kegagalan pengobatan, dan kematian. Kesesuaian pengobatan ARV dengan pedoman sangat diperlukan agar mencapai efek terapi yang diinginkan (Baligh *et al.*, 2012).

Permasalahan yang timbul pada penggunaan antiretroviral dalam mencapai keberhasilan terapi diantaranya adalah diperlukan terapi jangka panjang sehingga memungkinkan timbulnya resistensi jika tidak digunakan secara teratur dan benar, diperlukan tingkat kepatuhan yang tinggi (untuk mendapatkan respon penekanan jumlah virus sebesar 85% diperlukan kepatuhan penggunaan obat 90- 95%).

Beberapa obat ARV mempunyai efek samping yang dapat menurunkan kepatuhan penggunaan obat, pada penderita yang telah

memasuki stadium *AIDS* biasanya disertai dengan timbulnya infeksi penyerta (infeksi oportunistik), serta biaya pengobatan *ARV* cukup tinggi terutama jika pasien mengalami kegagalan virology pada lini pertama sehingga diperlukan terapi lini kedua yang harganya jauh lebih mahal. Oleh karena itu, untuk mendapatkan keberhasilan terapi *ARV* , harus diikuti dengan kegiatan monitoring terapi dilakukan secara periodic setelah memulai pemberian antiretroviral. Monitoring terapi dilakukan meliputi monitoring kepatuhan, monitoring keberhasilan terapi, dan monitoring efek samping obat.(Depkes RI. 2011).

Ketidakpatuhan dalam minum obat ARV ini menyebabkan viral load meningkat, terjadi resistensi obat, serta menurunnya jumlah Cluster Differentiation 4 (CD^{4+}), status kesehatan objektif memburuk dan status kesehatan subjektif menurun. (Depkes RI. 2011).

Nilai CD^{4+} merupakan parameter terbaik untuk mengukur imunodefisiensi. Pemeriksaan CD^{4+} melengkapi pemeriksaan klinis untuk menentukan pasien yang memerlukan pengobatan profilaksis infeksi oportunistik dan terapi ARV. Rata-rata penurunan CD^{4+} adalah sekitar 70-100 sel/mm^3/tahun, dengan peningkatan setelah pemberian ARV antara 50–150 sel/mm^3/tahun (Putri 2017;Mangayun 2015) . Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yasin dkk 2011, tentang analisis respon terapi antiretroviral pada pasien HIV/AIDS, CD^{4+} setelah 6, 12, dan 24 bulan terapi ARV berturut-turut adalah 92,80% (n=61); 85,00% (n=40); dan 85,00% (n=20). Jika digunakan bersamaan dengan penilaian klinis, CD^{4+} dapat menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit karena jumlah CD^{4+} menurun lebih dahulu dibandingkan kondisi klinis. Pemantauan CD^{4+} dapat digunakan untuk memulai pemberian ARV atau penggantian obat. Jumlah CD4 dapat

berfluktuasi menurut individu dan penyakit yang dideritanya (Kemenkes 2017; Putri 2017).

Berdasarkan uraian di atas, maka kajian tentang tatalaksana terapi ARV (*antiretrovirus*) berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 87 Tahun 2014 serta melihat respon terapi ARV (*antiretrovirus*) terhadap nilai *lymphocyte T-helper* (CD4) pada pasien HIV/AIDS sangat diperlukan.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 HIV/AIDS

Pada kurun waktu terakhir dunia telah dijangkiti sejumlah penyakit yang disebabkan oleh virus yang bersifat epidemik salah satu diantaranya AIDS, meskipun adanya ikhtiar bersama secara besar-besaran oleh para ilmuan dunia namun hingga saat ini belum ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit AIDS. Pada mulanya virus HIV terdapat pada kera, namun karena virus mampu mereplikasi diri dengan pesat dan mudah bermutasi secara spontan, sehingga dengan cepat virus tersebut dapat membentuk variasi baru yang dapat menular ke manusia (Tay , 2013).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus yaitu virus yang mempunyai enzim reverse transkriptase yang memungkinkan virus ini untuk mengubah informasi genetiknya yang berada dalam ribonukleat (RNA) ke dalam bentuk deoksibonukleat (DNA). Hasil dari perubahan ini akan diintegrasikan ke dalam informasi genetik sel limfosit yang diserang kemudian memanfaatkan mekanisme sel limfosit untuk menggandakan dirinya menjadi virus baru yang memiliki ciri seperti HIV.[1] Sistem kekebalan tubuh manusia yang diserang adalah limfosit T helper yang memiliki reseptor CD4, Virus ini mempunyai affinitas terhadap molekul yang ada di permukaan CD4. Limfosit CD4 adalah sebagai koordiator dari fungsi imunologis manusia sehingga kehilangan fungsi tersebut dapat menyebabkan gangguan respon imun yang progresif (Sudoyo 2009).

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah retrovirus golongan RNA yang spesifik menyerang sistem imun/kekebalan tubuh manusia. Penurunan sistem kekebalan tubuh pada orang yang

terinfeksi HIV memudahkan berbagai infeksi, sehingga dapat menyebabkan timbulnya AIDS (Kemenkes 2015). AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*) adalah kumpulan dari gejala penyakit yang muncul akibat menurunnya sistem kekebalan tubuh yang disebabakan oleh HIV(Kemenkes 2015) . Infeksi oportunistik adalah infeksi yang umumnya tidak berbahaya pada orang dengan tubuh normal namun dapat berakibat fatal pada ODHA karena sistem kekebalan tubuhnya lemah (Kemenkes 2015). Infeksi oportunistik ini dapat disebabkan oleh berbagai virus, jamur, bakteri dan parasit serta dapat menyerang berbagai organ, antara lain kulit, saluran cerna/usus, paru-paru dan otak bahkan beberapa jenis keganasan dapat timbul (Kemenkes 2015).

Human Immunodeficiency Virus (HIV), merupakan virus RNA untai tunggal, dari genus *Lentivirus* dan keluarga *Retroviridae*. Berdasarkan perbedaan gen, HIV saat ini dapat diklasifikasikan ke dalam tipe HIV-1 dan HIV-2, dengan homogenitas asam amino mereka hingga 40-50%.[11] Struktur HIV mirip dengan kebanyakan retrovirus, virion HIV-1 berbentuk bulat dan mengandung elektron padat, berbentuk kerucut, inti dikelilingi oleh amplop lipid yang berasal dari membran sel induk. Inti virus mengandung (1) protein kapsid mayor p24 (2) protein nukleokapsid p7/p9 (3) dua salinan RNA genom viral dan (4) tiga enzim viral (protease, reverse transcriptase, dan integrase). p24 adalah antigen virus yang paling banyak dan dapat dideteksi dengan *assay absorbent enzyme linked* yang banyak digunakan untuk mendiagnosis infeksi HIV. Inti virus dikelilingi oleh protein matriks yang disebut p17, yang terletak di bawah amplop virion. Amplop virus terdiri dari dua glikoprotein viral, gp120 dan gp41, yang sangat penting untuk infeksi HIV pada sel(Vinay 2015).

Penyakit HIV/AIDS memiliki dua tipe HIV, yaitu :HIV tipe 1 dan HIV tipe 2 . HIV tipe 1 merupakan galur yang paling luas penyebarannya dan lebih virulen . Virus ini biasanya dapat menyebabkan terjadinya AIDS. HIV tipe 1 mempunyai peran yang sangat efisien dalam menghapus enzim perbaikan DNA. Berdasarkan sekuens gen *env*. HIV tipe 1 terdiri dari tiga kelompok virus yang berbeda yaitu kelompok M,N,dan O. Kelompok M lebih predominan dibanding kelompok lain. (Jawetz 2008; Kemenkes 2015; Kasia 2017).

HIV tipe 2 homolog dari HIV tipe 1, penyebarannya masih terbatas hanya di wilayah Afrika. Penularannya terbatas pada kontak homoseksual, penggunaan obat dengan jarum suntik, dan penerimaan transfusi darah yang tercemar. HIV tipe 2 memiliki 6 subtipe sehingga menyebabkan jalan terinfeksinya lebih lambat dan penularannya kurang lancar dibandingkan dengan HIV tipe1 (Jawetz 2008; Kemenkes 2015; Kasia 2017) .

Perjalanan 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 terjadi dalam 2 tahun setelah onset gejala (Karnen 2016) .

Setelah infeksi primer, selama 4 – 11 hari masa antara infeksi mukosa dan viremia permulaan, viremia dapat terdeteksi selama 18 – 12 minggu. Virus tersebar luas ke seluruh tubuh selama masa ini, dan menjangkit 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 (Karnen 2016).

Sistem klasifikasi CDC (*center for disesase control and prevention*) AS saat ini untuk infeksi HIV dan AIDS mengkategorikan orang berdasarkan kondisi klinis yang terkait dengan infeksi HIV dan pengukuran limfosit T CD^{4+}. Kasus HIV yang dikonfirmasikan dapat diklasifikasikan dalam satu dari lima tahapan infeksi HIV (0, 1, 2, 3, atau tidak diketahui). Jika ada tes HIV negatif dalam 6 bulan sejak diagnosis infeksi HIV pertama, stadium adalah 0, dan tetap 0 hingga 6 bulan setelah diagnosis. Penyakit HIV lanjut (AIDS) diklasifikasikan sebagai stadium 3 jika satu atau lebih penyakit oportunistik spesifik telah didiagnosis. Jika tidak, tahap ditentukan oleh hasil tes CD^{4+} dan kriteria imunologi. Jika tidak satu pun dari kriteria ini berlaku (misalnya karena informasi yang hilang pada hasil tes CD^{4+}), tahapannya adalah U (tidak diketahui) (Adam 2013).

Definisi dan kriteria pementasan AIDS adalah kompleks dan komprehensif dan didirikan untuk tujuan pengawasan daripada untuk perawatan praktis pasien. Dengan demikian, dokter tidak hanya fokus pada apakah pasien memenuhi definisi AIDS yang ketat, tetapi juga harus melihat penyakit HIV sebagai spektrum mulai dari infeksi primer, dengan atau tanpa sindrom akut, ke tahap asimtomatik, ke tahap lanjut yang terkait dengan penyakit oportunistik (Adam 2013).

Jumlah CD4 berdasarkan umur		
<1tahun	1-5 tahun	≥6 tahun sampai

					dewasa	
Stadium	Sel/uL	%	Sel/uL	%	Sel/uL	%
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

Tabel II.2 : Stadium Infeksi HIV berdasarkan umur, nilai limposit CD4, persentase nilai CD4 terhadap total limfosit (Adam 2013).

Pasien akan menderita gejala – gejala konstitusional dan gejala klinis nyata, yaitu 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 (Karnen 2016).

Infeksi primer terjadi setelah 4 – 11 hari masa antara infeksi mukosa dan viremia permulaan. dimana viremia dapat terdeteksi selama 18 – 12 minggu. Virus tersebar luas ke seluruh tubuh dan selama masa penyeban ini, virus dapat menjangkit organ limfoid. Pada tahap ini terjadi penurunan jumlah sel T CD^{4+} yang beredar secara signifikan. Respon imun terhadap HIV terjadi selama 1 minggu sampai 3 bulan setelah terinfeksi. Viremia plasma menurun tetapi level sel CD^{4+} kembali meningkat, namun respon imun tidak mampu menyingkirkan infeksi secara sempurna, dan sel – sel yang terinfeksi HIV tetap berada dalam limfoid (Karnen 2016).

Masa laten klinis virus HIV yang dapat berlangsung sampai 10 tahun, dimana selama masa ini banyak terjadi replikasi virus.

Siklus hidup virus mulai saat sel terinfeksi virus sampai ke produksi keturunan yang baru, selama masa ini virus dapat menginfeksi sel limfoid T – CD^{4+} dengan rata – rata waktu selama 3 hari (Karnen 2016).

Pasien akan mengalami gejala – gejala konstitusional dan gejala klinis nyata, yaitu 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 (Karnen 2016).

Pasien yang terinfeksi HIV sebagian besar akan berlanjut menjadi AIDS bila tidak diberi pengobatan dengan antiretrovirus (ARV). Kecepatan perubahan dari infeksi HIV menjadi AIDS, sangat tergantung pada jenis dan virulensi virus, status gizi serta cara penularan (Kemenkes 2015) .

Gejala dan tanda klinis HIV/AIDS dibagi menjadi tiga tahap yaitu tahap akut, tahap tanpa gejala, dan tahap AIDS. Tahap akut dimulai pada 2-4 minggu setelah infeksi awal dengan HIV. Beberapa pasien mungkin menunjukkan gejala klinis viremia HIV dan gangguan akut sistem imun. Gejala klinis dari mayoritas pasien ringan yang dapat hilang setelah 1-3 minggu. Manifestasi klinis yang paling umum adalah demam, yang mungkin disertai dengan sakit tenggorokan, mialgia, sakit kepala, mual, muntah, diare, ruam, artralgia, dan pembesaran kelenjar getah bening. Pasien akut dapat memanifestasikan aseptic meningitis dan memiliki gejala neurologis. Karena gejala pada tahap ini ringan dan biasanya tidak khas, maka mudah salah didiagnosis sebagai flu (Li, Hongjun ;*et.al.* 2015).

Fase infeksi akut (*window periode*) adalah fase pertama dimana seseorang telah terinfeksi HIV namun pada pemeriksaan darah masih belum ditemukan antibodi anti-HIV. Pada fase ini biasanya berlangsung sekitar 2-12 minggu sejak terinfeksi awal dan pada fase ini juga penderita sangat mudah menularkan HIV kepada orang lain. Sekitar 30-50% orang mengalami gelaja infeksi akut berupa demam, nyeri tenggorokan, pembesaran kelenjar getah bening, ruam kulit, nyeri sendi, sakit kepala, bisa disertai batuk seperti gelaja flu pada umumnya yang akan mereda dan sembuh dengan atau tanpa pengobatan (Kemenkes 2015; Istiqomah 2016).

Fase "*flu-like syndrome*" terjadi akibat serokonversi dalam darah saat replikasi virus terjadi sangat hebat pada infeksi HIV primer sehingga ketika dilakukan pemeriksaan serologi antibodi HIV akan menunjukkan hasil yang negatif. Akibatnya banyak orang-orang yang terinfeksi HIV tidak menyadari bahwa dirinya telah terinfeksi sehingga tidak mendapatkan permulaan terapi ARV(Kemenkes 2015; Istiqomah 2016).

Fase kedua yaitu fase asimptomatik, pada fase ini penderita HIV tampak sehat dan tidak ada indikator klinis adanya imunodefisiensi, namun penderita HIV pada fase ini tetap dapat menularkan HIV kepada orang lain. Pemeriksaan serologis antibodi HIV menunjukkan hasil yang positif dan lambat laun jumlah limfosit $CD4^+$ akan menurun. Hal tersebut disebabkan karena pada fase ini virus aktif untuk menginfeksi limfosit $CD4^+$ dan melakukan replikasi virus, sehingga menyebabkan banyak limfosit $CD4^+$ yang hancur. Masa laten fase ini tanpa menunjukkan gejala hingga gejala ringan. Masa tanpa gejala rata-rata berlangsung 2-3 tahun sedangkan masa dengan gejala ringan berlangsung selama 5-8 tahun, ditandai dengan berbagai radang kulit seperti ketombe,

folikulitis yang hilang timbul walaupun sudah diobati (Kemenkes 2015;Istiqomqh 2016).

Fase yang ketiga yaitu fase AIDS, pada masa AIDS pasien ODHA mengalami penurunan kekebalan tubuh yang drastis sehingga mengakibatkan timbulnya berbagai infeksi oportunistik, berupa peradangan berbagai mukosa, misalnya infeksi jamur di mulut, kerongkongan dan paru-paru. Infeksi TB banyak ditemukan di paru-paru dan organ lain selain paru-paru. Sering ditemukan diare kronis dan penurunan berat badan sampai lebih dari 10% dari berat awal (Kemenkes 2015).

Pada tahap asimptomatik, pasien dapat berkembang dari tahap akut ke tahap tanpa gejala atau langsung memasuki tahap ini bahkan tanpa gejala akut yang jelas. Tahap tanpa gejala dapat berlangsung 2–10 tahun. Durasi ini tergantung pada jumlah virus yang menginfeksi, jenis, rute transmisi, perbedaan individu dari kondisi kekebalan tubuh, kondisi gizi, dan kebiasaan hidup. Pasien pada tahap ini mungkin tidak memiliki gejala klinis lain kecuali penanda HIV serum positif. Pemeriksaan fisik menunjukan pembesaran kelenjar getah bening spesifik sebanyak 40-60%, paling sering pembesaran kelenjar getah bening di bawah ketiak (Li Hongjun., *et.al.* 2015).

Tahap AIDS Ini adalah tahap terminal infeksi HIV. Pasien menunjukkan peningkatan viral load HIV yang luar biasa dan penurunan limfosit T CD4 hingga di bawah $0{,}2\times10$/L. Gejala terkait HIV dan berbagai infeksi oportunistik dan tumor dapat muncul. Gejala terkait AIDS dapat berupa demam yang terus-menerus, berkeringat, dan diare selama lebih dari 1 bulan dan lebih dari 10% berat badan hilang. Beberapa pasien dapat menunjukkan kelupaan, ketidakpedulian, perubahan disposisi, sakit kepala, epilepsi, dan demensia. Pembesaran kelenjar getah bening banyak

terjadi dan sering dapat dideteksi, menunjukkan pembesaran kelenjar getah bening pada 2 atau lebih bagian terpisah dari selangkangan, kelenjar getah bening tidak lebih kecil dari 1 cm dalam diameter bebas dari kelembutan dan adhesi, dan durasi yang terus menerus lebih dari 3 bulan (Li Hongjun., *et.al*. 2015).

Infeksi oportunistik yang disebabkan oleh Immunodeficiency paling sering disebabkan oleh *virus herpes simplex, Cytomegalovirus, Pneumocystis carinii*, dan *Mycobacterium tuberculosis*. Lainnya termasuk infeksi dengan virus EB, *Mycobacterium avium, Toxoplasma, Cryptosporidium*, dan *Candida*. Selain gejala diatas, dapat juga terjadi gejala neurologis termasuk pusing, sakit kepala, mual, muntah, serta epilepsi rekuren, demensia progresif, diskinesia atau gangguan sensorik. Gejala neoplasma yang paling umum adalah sarkoma kaposi dan limfoma non-Hodgkin (Li Hongjun., *et.al.* 2015).

Diagnosis pada infeksi HIV dilakukan dengan dua metode yaitu metode pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis dini ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium dengan petunjuk dari gejala-gejala klinis atau dari adanya perilaku resiko tinggi individu tertentu (Ditjen PP&PL, 2011).

1. Diagnosis Klinik

Menurut WHO gejala dan tanda klinis yang patut diduga infeksi HIV dapat dilihat pada table II.

Tabel II.3 : Gejala dan tanda klinis yang patut diduga infeksi HIV (WHO, 2016)

Keadaan Umum	
• Kehilangan berat badan > 10% dari berat badan dasar • Demam (terus menerus atau intermiten, temperatur oral > 37,5°C) lebih dari satu bulan • Diare (terus menerus atau intermiten) yang lebih dari satu bulan • Limfadenopati meluas	
Kulit	
• PPE (*Papular Pruritic Eruption*)* 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 kontagiosum • Kondiloma
• Gangguan Pernafasan :	• Batuk lebih dari satu bulan • Sesak nafas • Pnemoni kambuhan • Sinusitis kronis dan berulang
• Gejala Neurologis	• Nyeri kepala yang semakin parah (terus menerus dan tidak jelas penyebabnya) • Kejang • Demam • Menurunnya fungsi kognitif

Keterangan : * keadaan tersebut merupakan dugaan kuat terhadap infeksi HIV

2. Diagnosis Laboratorium

Diagnosis Laboratorium dapat dilakukan dengan 2 metode yaitu secara langsung dan tidak langsung. Metode langsung dapat dilakukan dengan cara

a. Langsung :

Isolasi virus dari sampel, umumnya dengan pemeriksaan mikroskop electron atau deteksi antigen virus, misalnya dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

b. Tidak langsung :

Dengan melihat respons zat anti spesifik, misalnya dengan *Enzym Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), *Westerm Blot*, *Immunofluorescent Assay* (IFA) atau *Radio Immuno Precipitation Assay* (RIPA).

Untuk diagnosis HIV yang lazim digunakan pertama-tama adalah pemeriksaan ELISA kerana memiliki sensitivitas yang tinggi (98-100%). Akan tetapi, spesifisitas kurang sehingga hasil tes ELISA yang positif harus dikonfirmasi dengan *Wesrerm Blot* yang spesifisitasnya tinggi (99,6-100%). Sedangkan pemeriksaan PCR biasanya dilakukan pada bayi yang masih memiliki zat anti maternal sehingga menghambat pemeriksaan secara serologis dan pada kelompok risiko tinggi sebelum terjadi serokonversi.

Pencegahan HIV/AIDS dapat dilakukan melalui tiga cara yaitu :

1. Hubungan seks.

Tiga strategi yang biasanya digunakan untuk mengurangi risiko penularan infeksi virus HIV melalui hubungan seksual. Semakin banyak berganti pasangan seks, semakin besar risiko terinfeksi virus HIV terutama hubungan

seks tanpa pengaman dengan kondom. Strateginya sebagai berikut: *Abstinence* yaitu pantangan melakukan hubungan seks, *Be faithful* yaitu setia kepada satu pasangan, *Condom* yaitu seks aman dengan menggunakan kondom, baik kondom untuk perempuan maupun untuk laki-laki (Widjajanti 2009).

Tiga hal tersebut disebut dengan Metode ABC. Usaha pencegahan yang sukses menuntut tiga hal tersebut untuk mengurangi jejaring seks dan meningkatkan seks aman. Pendekatan hanya dengan pantangan tidak akan efektif karena tidak semua pria dan wanita yang aktif melakukan hubungan seks mampu melakukan pantangan seks. Sementara itu Setia pada satu pasangan seks hanya dapat dibuktikan secara efektif jika keduanya saling mematuhinya. Tiga strategi di atas harus dihargai sebagai pendekatan terpadu untuk pencegahan HIV. Memastikan bahwa penyakit Infeksi Menular Seksual (IMS) sangat penting untuk didiagnosa dengan tepat dan mendapat pengobatan. Banyak studi menunjukkan bahwa terjadinya IMS dapat meningkatkan risiko terinfeksi dan penularan virus HIV. Ini terjadi pada IMS yang mengakibatkan radang atau luka di kulit (seperti sipilis, herpes dan *chancroid*) dan juga penyakit IMS lainnya (seperti klamidia dan gonore). Pada akhirnya, seks dengan paksaan juga menimbulkan risiko tinggi terhadap penularan HIV karena lapisan-lapisan vagina dan anus menjadi rusak dalam proses tersebut. Hubungan seks dengan paksa dapat terjadi di dalam maupun di luar pernikahan (Widjajanti 2009).

2. Jarum suntik dan alat tranfusi yang tidak steril

Peralatan yang tidak steril mutlak harus dihindari, karena peralatan semacam itu relatif efektif bagi penularan

HIV. Untuk mengurangi risiko, maka jarum suntik sebelum digunakan harus disterilkan dari kuman dengan desinfektan. Demikian juga peralatan tato harus steril. Penyalahguna narkoba pun tidak boleh berbagi alat jarum suntik dengan orang lain. Transfusi darah harus dihindari jika darah yang tersedia belum diskrining terhadap HIV dan AIDS (Widjajanti 2009). *Drugs* - Penyalahgunaan narkoba dengan jarum suntik (Widjajanti 2009).

3. Penularan dari ibu ke anaknya.

Infeksi penularan dari ibu pengidap HIV kepada anaknya dapat dicegah dengan obat-obatan yang dapat menghentikan masuknya virus HIV ke janin bayi. Bila memungkinkan, ibu pengidap HIV disarankan untuk menyusui secara ekslusif selama 6 bulan sebelum bayi mendapatkan makanan tambahan. Perlu diperhatikan bagi wanita yang sedang hamil atau dipertimbangkan akan hamil dan diperkirakan ia tertular virus HIV untuk segera menjalani konseling dan tes HIV (Widjajanti 2009). *Equipment* - Jangan menggunakan jarum/peralatan yang tidak steril (Widjajanti 2009).

2.2 Imunologi HIV

Analisis molekuler dari isolat HIV-1 yang berbeda telah menunjukkan keragaman yang cukup besar di bagian-bagian tertentu dari genom virus. Sebagian besar variasi terkelompok di wilayah tertentu dari glikoprotein amplop. Karena respon imun humoral terhadap HIV-1 ditargetkan terhadap amplopnya, variabilitas tersebut menimbulkan masalah bagi pengembangan vaksin antigen tunggal. Atas dasar analisis genetik, HIV-1 dapat dibagi menjadi tiga sub-kelompok, yang ditunjuk M (mayor), O

(outlier), dan N (bukan M atau O). Grup M virus adalah bentuk yang paling umum di seluruh dunia, dan mereka dibagi lagi menjadi beberapa subtipe, atau clades, ditunjuk A sampai K. Berbagai subtipe berbeda dalam distribusi geografis mereka misalnya, subtipe B adalah bentuk yang paling umum di Eropa Barat dan Amerika Serikat, sedangkan subtipe E adalah tiruan paling umum di Thailand. Saat ini, clade C adalah clade tercepat yang tersebar di seluruh dunia, terdapat di India, Ethiopia, dan Afrika Selatan (Vinay 2015).

HIV perlu menggunakan reseptor pada permukaan sel yang rentan untuk mendapatkan akses ke sel, termasuk reseptor pertama dan reseptor kedua. Protein membran luar dari HIV gp120 bergabung secara berturut-turut dengan reseptor pertama (molekul CD^{4+}) dan reseptor kedua (CXCR4 atau CCR5) sebelum memisahkan diri dari protein transmembran gp41 sebagai akibat dari perubahan konformasi. Kemudian ia bergabung dengan membran sel tuan rumah untuk memasuki sel. Setelah menginfeksi sel imun host, HIV bereplikasi pada tingkat 10^9-10^{10} partikel per hari dan secara langsung menghancurkan limfosit T CD4. Produk antara yang dihasilkan selama replikasi virus dan gp120 dan vpr dapat menginduksi apoptosis sel. Tunas yang terlepas kemudian bisa menginfeksi dan merusak sel lain (Li Hongjun *et.al.* 2015).

Setelah masuk ke tubuh manusia, HIV dapat mencapai kelenjar getah bening lokal dalam 24-48 jam dan bagian-bagiannya diuji dalam darah perifer dalam waktu sekitar 5 hari, yang dapat menyebabkan viremia dan infeksi akut. Selama fase akut, HIV mengarahkan potensi destruktifnya hanya pada sel yang terdiferensiasi dan dengan demikian mempertahankan kemampuan reproduksi mayoritas sistem kekebalan. Karena sistem kekebalan

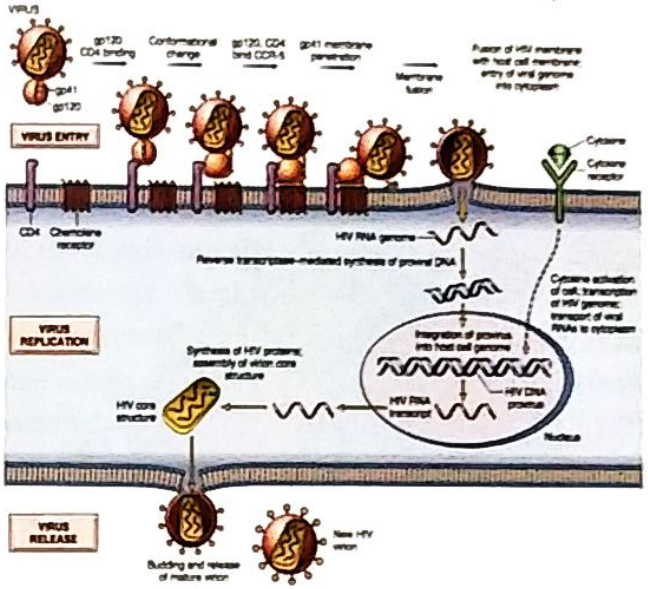
tidak mampu menyingkirkan virus secara sempurna, maka infeksi kronis dapat terjadi (Li Hongjun *et.al.* 2015)

Pada awal infeksi, tubuh dapat memulai tanggapan kekebalan yang luar biasa terhadap HIV, yang ditekan atau diberantas. Replikasi virus di CD^{4+} limfosit T relatif tetap dalam keadaan statis. Oleh karena itu, tidak ada gangguan dan kelelahan fungsi kekebalan yang terjadi, dan periode asimtomik yang lama berlanjut setelah konversi positif serum antibodi HIV. Selama infeksi, antigen dan virulensi yang terus berubah sebagai akibat dari mutasi gen HIV tanpa henti memungkinkan HIV untuk menghindari serangan imunitas humoral dan sel, sehingga mempengaruhi perkembangan dan keparahan penyakit. Ini juga mempercepat replikasi virus, yang mendorong penurunan secara bertahap jumlah CD4, sehingga menghancurkan seluruh sistem kekebalan tubuh. Variasi virulensi tinggi ini dapat mempercepat kondisi infeksinya dari periode tanpa gejala menjadi AIDS dalam waktu setengah tahun hingga 2 tahun (Li Hongjun *et.al.* 2015).

2.3 Virus HIV

Virus adalah mikroorganisme intraselular, berukuran sangat kecil yang dapat menginfeksi sel organisme hidup. Virus merupakan mikroorganisme hidup yang terkecil, besarnya 20-300 mikron dan hanya dapat dilihat dengan mikroskop elektron. Diluar tubuh makhluk hidup, virus berbetuk kristal tanpa tanda hidup, sangat ulet, tahan asam, dan basa, serta resisten terhadap suhu rendah atau tinggi sekali. Jika virus masuk ke dalam tubuh makhluk hidup maka asam nukleat virus akan aktif sehingga virus dapat berkembang biak dengan baik. Pada kondisi ini virus adalah jasad biologis, bukan hewan, bukan tanaman, tanpa struktur sel dan tidak berdaya untuk hidup dan memperbanyak diri secara mandiri. Mikroorganisme ini harus menggunakan sistem enzim dari sel

pejamu (hospes) untuk sintesis asam nukleat, protein-protein dan perkembangbiakannya sehingga virus disebut parasit atau mikoorganisme intraselular obligat (Maksum 2010; Jawetz 2008).

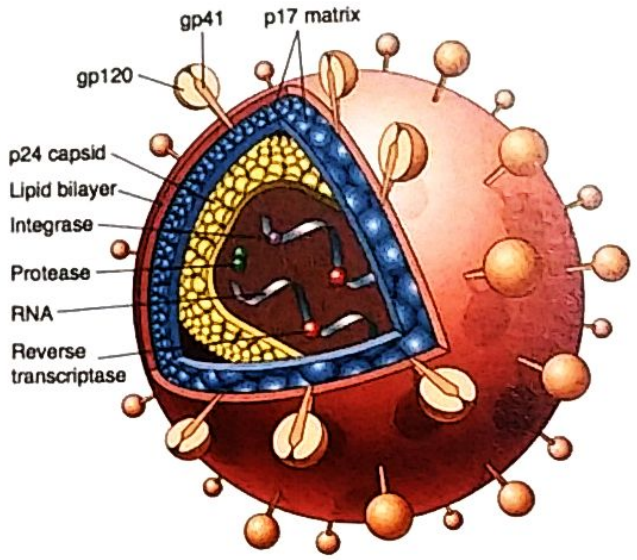


Gambar II.2 : Siklus hidup HIV dari masuknya virus hingga terbentuk virus baru (Li Hongjun *et.al.* 2015)

Struktur partikel virus lengkap disebut virion terdiri dari inti asam nukleat yang dikelilingi oleh lapisan protein yang disebut kapsid dengan atau tanpa selubung diluar kapsid. Virus hanya memiliki satu jenis asam nukleat saja yaitu DNA atau RNA. Berbeda dengan mikroorganisme lainnya dan juga manusia yang memiliki kedua jenis asam nukleat (Jawetz 2008).

Berdasarkam struktur asam nukleat virus dapat berbentuk untai tunggal atau untai ganda (Maksum 2010; Jawetz 2008). Informasi struktural virus diperlukan untuk klasifikasi virus dan hubungan fungsi-struktur protein virus. Pengetahuan mengenai struktural virus akan meningkatkan pemahaman terhadap

mekanisme interaksi partikel virus dengan reseptor permukaan sel DNA antibodi penetral. Arsitektur virus dapat dikelompokkan menjadi tiga jenis berdasarkan penyusunan subunit morfologi, yaitu simetri kubik, simetri heliks, dan struktural kompleks (Jawetz 2008).



Gambar II.1 : Struktur dari *human immunodeficiency virus* (HIV-1) (Vinay 2015)

Virus yang sering mengakibatkan penyakit pada manusia dibagi menjadi dua kelompok,yaitu:Virus DNAdanVirus RNA. Virus HIV tergolong kedalam virus RNA , virus HIV inindapat menyebabkan AIDS dengan secara langsung atau tidak langsung merusak fungsi limfosit T-helper CD4 dengan cara menghancurkan limfosit T-helper CD4, sehingga menyebabkan defisiensi imunitas. Kerusakan sel-sel kekebalan lainnya secara

bersamaan dapat menyebabkan terjadinya berbagai infeksi oportunistik akut dan kanker (Li Hongjun *et.al.* 2015 . Virus HIV yang telah merusak fungsi limfosit T-helper CD4 dan menghancurkan limfosit T-helper CD4 dapat menyebabkan AIDS, sehingga menyebabkan defisiensi imunitas (Li Hongjun *et.al.* 2015).

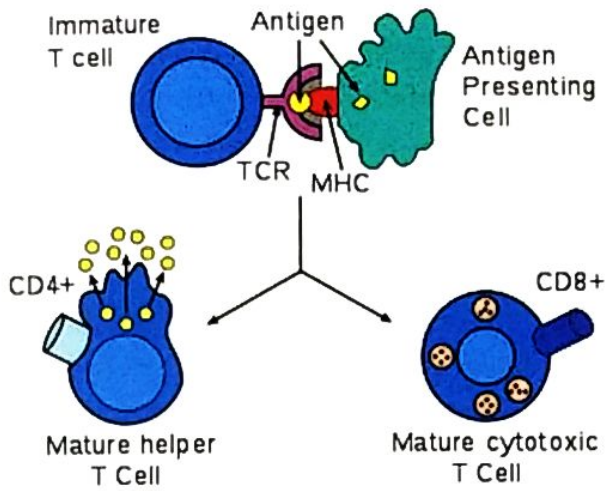
Penularan virus diawali dengan pelekatan virus pada dinding sel pejamu yang dihidrolisa oleh enzimnya, lalu DNA/RNA masuk ke dalam sel sehat sedangkan salut proteinnya ditinggal diluar. Virus di dalam sel, bertindak sebagai parasit dan menggunakan proses-proses asimilasi sel bersangkutan untuk membentuk virion-virion baru. Dengan demikian proses replikasi tidak berlangsung melalui pembelahan virion induk seperti bakteri. Pada proses ini sel-sel yang dimasukinya dirusak, tetapi gejala-gejala penyakit baru mulai tampak setelah replikasi virion mencapai puncaknya (Tjay 2013).

Virus HIV dapat mengakibatkan terjadinya penyakit oppotunistik. Penyakit – penyakit yang disebabkan oleh virus banyak sekali meliputi gangguan ringan dan gangguan serius. Penyakit dengan gangguan ringan seperti selesma, influenza, rubella, cacar air, campak, beguk dan sinannaga. Sedangkan gangguan serius seperti dengue, hepatitis, poliomyelitis, penyakit kelamin herpes, kanker serviks dan AIDS. Pada dasawarsa terakhir dunia telah dilanda sejumlah penyakit virus yang bersifat epidemi yaitu AIDS, meskipun adanya ikhtiar bersama secara besar – besaran oleh para ilmuan dunia namun hingga saat ini belum ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit AIDS. Pada mulanya virus HIV terdapat pada kera, namun karena virus mampu mereplikasi diri dengan pesat dan mudah bermutasi secara spontan

maka cepat sekali virus membentuknya variasi baru yang dapat menularkan ke manusia (Tjay 2013).

Peran sistem imun dalam mempertahankan tubuh terhadap penyakit infeksi di tentukan oleh peran Sel T pembantu atau disebut juga *T helper cell, T_h, T effector cell* merupakan suatu sub-grup limfosit, hasil aktivasi sel T $CD4^+$ yang memainkan peran penting dalam sistem imun.–Sel T pembantu tidak memiliki aktivitas sitotoksik. Sel ini tidak dapat membunuh pathogen secara langsung. Sel T_H ikut serta dalam mengaktivasi dan mengarahkan sel imun lainnya, merupakan hal penting pada sistem kekebalan tubuh. Sel T-helper mengaktivasi sel B untuk menghasilkan antibodi serta dapat menentukan pemilihan kelas antibodi. Peran lainnya pada aktivasi dan pertumbuhan, dan memaksimumkanaktivitas dari sel lain seperti pagosit dan makrofag. Sel ini disebut sel T pembantu karena perannya dalam memperkuat sel-sel lain (Kanen 2016).

CD^{4+} adalah sebuah marker atau penanda yang berada di permukaan sel-sel darah putih manusia, terutama sel-sel limfosit. CD^{4+} pada orang dengan sistem kekebalan yang menurun menjadi sangat penting, karena berkurangnya nilai CD^{4+} dalam tubuh manusia menunjukkan berkurangnya sel-sel darah putih atau limfosit yang seharusnya berperan dalam memerangi infeksi yang masuk ke tubuh manusia. Pada orang dengan sistem kekebalan yang baik, nilai CD^{4+} berkisar antara 1400-1500 selper ml darah. Sedangkan pada orang dengan sistem kekebalan yang terganggu (misal pada orang yang terinfeksi HIV) nilai CD^{4+} semakin lama akan semakin menurun (bahkan pada beberapa kasus bisa sampai nol). (Price S.A., Wilson L.M., 2011). Presentasi antigen dapat dilihat seperti gambar dibawah ini:



Gambar II.2: Presentasi antigen menstimulasi sel T untuk menjadi baik sel T sitotoksik CD8+ atau sel T "helper" CD^{4+} (Travers, 2001; Janeway, 2016).
(https://id.wikipedia.org/wiki/Sel_T_pembantu)

Sel yang mempunyai marker CD^{4+} di permukaannya berfungsi untuk melawan berbagai macam sumber infeksi. sumber infeksi yang beredar, disekitar kita banyak sekali baik yang berada di udara, makanan ataupun minuman. Namun kita tidak setiap saat menjadi sakit, karena CD^{4+} masih bisa berfungsi dengan baik untuk melawan infeksi ini. Jika CD^{4+} berkurang, mikroorganisme yang patogen di sekitar kita tadi akan dengan mudah masuk ke tubuh kita dan menimbulkan penyakit pada tubuh manusia (Kemenkes RI,2014).

2.4 Terapi Antiretrovirus

Pengobatan HIV dan AIDS menggunakan antiretroviral dapat mengurangi risiko penularan HIV, menghambat perburukan infeksi oportunistik, meningkatkan kualitas hidup penderita HIV, dan menurunkan jumlah virus (*viral load*) dalam darah sampai tidak terdeteksi. Pengobatan antiretroviral dapat diberikan kepada penderita HIV, setelah pasien mendapatkan konseling, memiliki orang terdekat sebagai pengingat atau Pemantau Meminum Obat (PMO) dan patuh meminum obat seumur hidup.((Adams 2013).. Pengobatan dengan tata laksana yang baik dan memenuhi standar serta didukung oleh kepatuhan pasien dapat menghasilkan peningkatan jumlah CD^{4+}(Adams 2013).

Fungsi ARV bagi penderita HIV mendorong Kementrian Kesehatan Republik Indonesia untuk berharap terapi dengan proses penekanan replikasi virus dan meningkatnya sistem kekebalan tubuh penderita HIV dapat menurunkan angka kesakitan HIV, meningkatkan dan mempertahankan fungsi imun, menurunkan komplikasi yang diakibatkan oleh HIV, dan menurunkan angka kesakitan penderita (Istiqomah., 2016).

Orang yang diduga terinfeksi HIV Sebelum memulai terapi ARV, harus melakukan tes HIV dan selanjutnya harus mendapatkan konseling . Konseling dan tes HIV harus mengikuti prinsip yang telah disepakati secara global yaitu 5 komponen dasar yang disebut 5C (*informed consent*; *confidentiality*; *conseling*; *correct test results*; *connections to care, treatment and prevention services*). Tes HIV bisa dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium, yaitu Tes serologi (tes cepat, tes *Enzyme Immunoassay* (EIA), dan tes *Western Bolt*) dan Tes Virologis *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (HIV DNA kualitatif (EID) dan HIV RNA kuantitatif (Adams 2013).

Penatalaksanaan terapi bagi pasien HIV/AIDS dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu pengobatan yang pertama dengan *antiretroviral therapy* (ART). Ada beberapa jalur fisiologis yang berbeda yang ditargetkan oleh obat-obatan ini, penggunaan *antiretroviral therapy* (ART) memungkinkan untuk mencegah HIV/AIDS dari penyakit fatal menjadi sindrom yang dapat dikelola selama seumur hidup. Obat antiretroviral dirancang untuk memengaruhi kemampuan virus untuk bereplikasi di dalam sel. Efek ini dicapai melalui penargetan beberapa jalur biokimia (Vinay 2015).

Pengobatan yang kedua adalah pengobatan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi dan kanker yang menyertai infeksi HIV/AIDS. Pengobatan yang ketiga adalah pengobatan suportif yaitu makanan yang mempunyai nilai gizi yang baik dan pengobatan pendukung lain seperti dukungan psikososial dan dukungan kerohanian, pola tidur yang baik dan menjaga kebersihan dengan baik. Dengan pengobatan yang teratur dan lengkap, angka kematian dapat diturunkan dan harapan hidup menjadi lebih baik dan angka kejadian infeksi oportunistik akan berkurang (Gunawan 2012).

Dalam beberapa tahun terakhir, penatalaksanaan klinis HIV/AIDS di negara maju berubah drastis dengan tersedianya berbagai obat antiretrovirus. Terapi HIV/AIDS dilakukan dengan cara mengkombinasikan beberapa obat untuk mengurangi viral load (jumlah virus dalam darah) agar menjadi sangat rendah atau di bawah tingkat yang dapat terdeteksi untuk jangka waktu yang lama. Data-data beberapa tahun terakhir ini menunjukkan bahwa monoterapi untuk antiretrovirus mengakibatkan terjadinya resistensi terhadap obat, hilangnya efikasi dan kembalinya progresivitas penyakit. Oleh karena ini, rekomendasi yang

dikeluarkan oleh berbagai asosiasi adalah terapi kombinasi untuk HIV. Secara teoritis terapi kombinasi untuk HIV lebih baik daripada monoterapi karena alasan-alasan seperti untuk menghindari atau menunda resistensi obat atau meluaskan cakupan terhadap virus dan memperlama efek, peningkatan efikasi karena adanya efek aditif atau sinergistik, peningkatan target reservoir jaringan atau selular (contoh: limfosit, makrofag) virus, gangguan pada lebih dari satu fase hidup virus, penurunan toksisitas karena dosis yang digunakan menjadi lebih rendah (Gunawan2012).

Walaupun obat antiretrovirus sudah menjadi kunci dalam penatalaksanaan HIV/AIDS, ada beberapa keterbatasan, yaitu :

1. Antiretrovirus tidak mampu sepenuhnya memberantas virus. Terapi ini gagal mengendalikan viremia dalam kurang lebih sepertiga pasien pada berbagai uji klinis. Viremia dengan cepat meningkat setelah terapi dihentikan, atau menghentikan salah satu obat dalam kombnasi. Pasien harus melanjutkan terapi seumur hidup agar memperoleh manfaatnya yang optimal (Gunawan 2012).
2. Jenis HIV yang resisten sering muncul terutama jika kepatuhan pasien pada terapi tidak hampir sempurna (95% atau lebih). Kegagalan lebih mungkin terjadi pada tahap penyakit yang sudah lanjut. Kepatuhan pada terapi jangka panjang sulit dipertahankan (Gunawan 2012).
3. Penularan HIV melalui perilaku yang berisiko dapat terus terjadi, walaupun viral load tidak terdeteksi. Jenis virus yang resisten terhadap semua obat dalam regimen anti-retrovirus dapat ditularkan ke orang lain melalui perilaku berisiko (Gunawan 2012).
4. Efek samping jangka pendek akibat pengobaan sering terjadi, mulai dari yang ringan termasuk anemia, neutropenia, mual,

sakit kepala sampai yang berat misalnya hepatitis akut Efek samping jangka menengah baru mulai diketahui seperti resistensi insulin, asidosis laktat, hyperlipidemia dan lipodistrofi. Efek samping jangka panjang hingga kini belum diketahui (Gunawan 2012).

Kemenkes RI pada tahun 2015 menerbitkan pedoman penggunaan ARV dimana pasien HIV yang berhak mendapatkan terapi antiretroviral adalah pasien HIV dewasa dan anak usia 5 tahun ke atas yang telah menunjukkan stadium klinis 3 atau 4 atau jumlah limfosit T $CD4^+$ kurang dari atau sama dengan 350 sel/mm^3, ibu hamil dengan HIV, bayi lahir dari ibu dengan HIV, penderita HIV bayi atau anak usia kurang dari 5 tahun, pasien HIV dengan infeksi TB, pasien HIV dengan hepatitis B dan hepatitis C, pasien HIV dengan popoulasi kunci, pasien HIV yang pasangannya negatif, pasien pasien HIV dengan populasi umum yang tinggal di daerah epidemi HIV meluas (Kemenkes 2015).

Untuk memulai terapi antiretroviral perlu dilakukan pemeriksaan jumlah CD^{4+} (bila tersedia) dan penentuan stadium klinis infeksi HIV-nya. Hal tersebut adalah untuk menentukan apakah penderita sudah memenuhi persyaratan untuk terapi antiretroviral atau belum (WHO 2010).

Berikut ini adalah rekomendasi cara memulai terapi ARV pada ODHA dewasa

a. Tidak tersedia pemeriksaan CD^{4+}
   Dalam hal tidak tersedia pemeriksaan CD^{4+},
   maka penentuan mulai terapi ARV
   adalah didasarkan pada penilaian klinis.
b. Tersedia pemeriksaan CD^{4+}

Rekomendasi untuk memulai terapi ARV pada semua pasien dengan jumlah CD^{4+} < 350 sel/mm^3 tanpa memandang

stadium klinisnya. Terapi ARV dianjurkan pada semua pasien dengan TB aktif, ibu hamil, dan ko-infeksi Hepatitis B tanpa memandang jumlah CD^{4+}

Tabel 2.3 Saat memulai terapi pada ODHA dewasa

Populasi	Stadium klinis	Jumlah CD4	Rekomendasi
ODHA dewasa	Stadium klinis 1 dan 2	> 350 sel/mm3	Belum mulai terapi. Monitor gejala klinis dan jumlah sel CD4 setiap 6- 12 bulan
		< 350 sel/mm3	Mulai terapi
	Stadium klinis 3 dan 4	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Pasien dengan ko-infeksi TB	Apapun Stadium klinis	Berapapun jumlahsel CD4	Mulai terapi
Pasien dengan ko-infeksi Hepatitis B Kronik aktif	Apapun Stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Ibu Hamil	Apapun Stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi

(Sumber : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015)

Terapi Antiretroviral untuk Infeksi HIV pada Orang Dewasa dan Remaja, dimulai salah satu dari rejimen berikut pada orang

yang belum pernah menggunakan ART yang memenuhi syarat untuk pengobatan. (Louisa: Setiabudy 2012: WHO 2010)

1.AZT + 3TC + EFV
2.AZT + 3TC + NVP
3.TDF + 3TC (FTC) + EFV
4.TDF + 3TC (FTC) + NVP

Obat – obat yang kini tersedia untuk terapi AIDS terdiri atas 4 golongan, yakni *Reverse Transcriptase Inhibitor* (RTI) yang terdiri dari Analog nukleosida (NRTI), Analog nukleotida (NtRTI), dan Non nukleosida (NNRTI), *Protease inhibitor* (PI), *Fusion inhibitor*, dan *Integrase inhibitor* (INI).[8] Semua obat ini menghambat enzim RT, sehingga sintesa DNA virus (bertolak dari RNAnya) dan multiplikasinya dicegah. Hanya bekerja virustatis tetapi virus – virus laten tidak dimatikan (Gunawan 2012).

1. *Reverse Transcriptase Inhibitor* (RTI)

Reverse Transcriptase (RT) adalah polimerase DNA spesifik HIV yang memungkinkan RNA HIV ditranskripsikan menjadi untai tunggal dan akhirnya DNA untai ganda dimasukkan ke dalam genom sel inang.

a. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI)

NRTI merupakan agen pertama yang tersedia untuk pengobatan HIV dan memiliki mekanisme kerja pada tahap awal replikasi HIV melalui penghambatan enzim *reverse transcriptase* HIV dan penghentian rantai DNA. NRTI diubah secara intraseluler dalam 3 tahap penambahan 3 gugus fosfat dan selanjutnya berkompetisi dengan natural nukleotida menghambat RT sehingga perubahan RNA menjadi DNA terhambat. Selain itu NRTI juga menghentikan pemanjangan DNA karena tejadi inkorporasi antara NRTI dengan DNA (Louisa: Setiabudy 2012; WHO 2010).

Contohnya :

- analog thymin:zidovudin (ZDV/AZT) dan stavudin (d4T)
- analog cytosin: lamivudin (3TC) dan zalcitabin (ddC)
- analog adenin: didanosine (ddI)
- analog guanin: abacavir (ABC)

b. *Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor* (NtRTI)

Tenofovir disoproksil fumarat merupakan *nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NtRTI) pertama yang ada untuk terapi HIV-1. Mekanisme kerja NtRTI pada penghambatan replikasi HIV sama dengan NRTI tetapi hanya memerlukan 2 tahapan proses fosforilasi sehingga dapat bekerja lebih cepat dan mengkonversi ke bentuk aktif lebih sempurna. Contohnya adalah analog adenosin monofosfat: tenofovir. (Louisa: Setiabudy 2012; WHO 2010).

c. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI)

Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) bekerjanya tidak melalui tahapan fosforilasi intraseluler tetapi berikatan langsung dengan reseptor pada RT dan tidak berkompetisi dengan nukleotida natural. Obat-obat golongan ini tidak hanya memiliki keasaman mekanisme kerja namun juga keasaman toksisitas dan profil resistensi. Tidak seperti NRTI dan NtRTI, NNRTI tidak mengalami fosforilasi untuk menjadi bentuk aktif. NNRTI hanya aktif terhadap HIV-1 tidak untuk HIV-2. Semua senyawa NNRTI dimetabolisme oleh sitokrom p450 sehingga cenderung untuk berinteraksi dengan obat lain. Contoh NNRTI generasi pertama adalah delavirdine, efavirenz, dan nevirapine. Sedangkan generasi kedua adalah etravirenz dan rilpivirine (Louisa:Setiabudy2012;WHO 2010).

2. *Protease Inhibitor* (PI)

Protease Inhibitor (PI) berikatan secara reversibel dengan enzim protease yang mengkatalisa pembentukan protein yang dibutuhkan untuk proses akhir pematangan virus. Akibatnya virus

yang terbentuk tidak masuk dan tidak mampu menginfeksi sel lain. PI adalah ARV yang paling potensial. Contoh PI adalah sakuinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, dan atazanavir (Louisa;Setiabudy 2012).

3. *Fusion Inhibitor*

Obat ini mengganggu pengikatan fusi masuknya HIV-1 ke sel inang dengan menghalangi salah satu dari beberapa target. Bekerja dengan cara berikatan dengan subunit GP41 selubung glikoprotein virus sehingga fusi virus ke target sel dihambat. Contohnya adalah enfuvirtid (Louisa;Setiabudy 2012).

4. Integrase Inhibitor

Mekanisme kerjanya menghambat enzim integrase, yang bertanggung jawab untuk integrase DNA virus ke dalam DNA sel yang terinfeksi. Contohnya raltegravir (RAL) dan elvitegravir (EGV) (Louisa;Setiabudy 2012).

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Karakteristik pasien HIV/AIDS yakni dari total 138 pasien dapat disimpulkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak yaitu 82 (59,4%) pasien, sedangkan pada kelompok usia, usia 25-49 tahun paling banyak yang menderita HIV/AIDS yakni 103 (74,6%) paisen.
2. Tatalaksana terapi meliputi regimen ARV, dosis dan frekuensi pemberian telah sesuai dengan yang terdapat pada Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral tahun 2014 dari Depkes RI. Dimana terdapat 94 (67,39%) pasien yang menggunakan regimen obat ARV Lini pertama (TDF+3TC+EFV), 42 (30,42%) pasien yang menggunakan regimen obat ARV Lini pertama alternatif I (AZT+3TC+NVP/EFV) dan sebanyak 2 (1,45%) pasien menggunakan regimen obat ARV Lini pertama Alternatif II (TDF+3TC+NVP). Status penggunaan obat yaitu sebanyak 129 (94,20%) pasien diberikan obat ARV tanpa diganti (tetap), 6 (4,35%) pasien terjadi penggantian semua dan 3 (1,45%) pasien terjadi penggantian sebagian.
3. Respon terapi ARV terhadap nilai sel limfosit T-Helper (CD4) yaitu sebanyak 39 (28,3%) pasien yang memiliki nilai CD4 pada 6 atau 12 bulan mengalami peningkatan nilai (CD4) secara signifikan pada 6 bulan terapi (sig= 0,000) n=28 (100%) dan 12 bulan terapi (sig=0,0015) n11 (100). Sebanyak 99 (71,7%) pasien tidak dapat dianalisis respon terapi ARV terhadap jumlah sel limfosit T-Helper (CD4) karena tidak memiliki nilai CD4 pada 6 atau 12 bulan terapi.

mengalami efek samping dari TDF sehingga diganti menggunakan AZT (zidovudine), demikian juga jika pasien mendapat Duviral (AZT+3TC) + Neviral (NVP) kemudian karena efek neviral yang pada penggunaan 2 minggu pertama dapat menyebabkan pusing, mual, muntah sehingga dilakukan penggantian sebagian yaitu neviral (NVP) diganti dengan EFV (efavirenz) (Depkes 2014; Kalalo 2012).

Penggantian semua obat dilakukan karena faktor efek samping berat yang dirasakan pasien sehingga diganti semua regimen pengobatan. Contoh obat dilakukan penggantian semua, dari Duviral (AZT+3TC) + Neviral (NVP) diganti menggunakan FDC (TDF+3TC+EFV). Penggunaan AZT dapat menyebabkan anemia atau neutropenia berat, miopati, lipoatropi maka diganti dengan TDF (tenofovir), penggunaan NVP (nevirapine) dapat menyebabkan hepatotoksis maka diganti dengan EFV (efavirenz). Pada pasien yang menggunakan FDC (TDF+3TC+EFV) jika diganti akan menjadi AZT+3TC+NVP (Depkes 2014; Kalalo 2012).

Penggunaan TDF (Tenofovir) dapat menyebabkan disfungsi tubulus renalis dan sindrom fanconi sehingga diganti dengan AZT (zidovudine), EFV (efavirenz) dapat menyebabkan toksisitas system saraf pusat persisten seperti mimpi buruk, depresi, kebingungan, halusinasi, psikosis, sehingga diganti dengan NVP (nevirapine). Pada penelitian ini tercatat bahwa banyak pasien langsung cocok dengan regimen obat ARV yang diberikan sehingga didapati bahwa jenis pengobatan yang tanpa substitusi obat lebih banyak dilakukan pada pasien HIV/AIDS (Depkes 2014; Kalalo 2012).

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Karakteristik pasien HIV/AIDS yakni dari total 138 pasien dapat disimpulkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak yaitu 82 (59,4%) pasien, sedangkan pada kelompok usia, usia 25-49 tahun paling banyak yang menderita HIV/AIDS yakni 103 (74,6%) paisen.
2. Tatalaksana terapi meliputi regimen ARV, dosis dan frekuensi pemberian telah sesuai dengan yang terdapat pada Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral tahun 2014 dari Depkes RI. Dimana terdapat 94 (67,39%) pasien yang menggunakan regimen obat ARV Lini pertama (TDF+3TC+EFV), 42 (30,42%) pasien yang menggunakan regimen obat ARV Lini pertama alternatif I (AZT+3TC+NVP/EFV) dan sebanyak 2 (1,45%) pasien menggunakan regimen obat ARV Lini pertama Alternatif II (TDF+3TC+NVP). Status penggunaan obat yaitu sebanyak 129 (94,20%) pasien diberikan obat ARV tanpa diganti (tetap), 6 (4,35%) pasien terjadi penggantian semua dan 3 (1,45%) pasien terjadi penggantian sebagian.
3. Respon terapi ARV terhadap nilai sel limfosit T-Helper (CD4) yaitu sebanyak 39 (28,3%) pasien yang memiliki nilai CD4 pada 6 atau 12 bulan mengalami peningkatan nilai (CD4) secara signifikan pada 6 bulan terapi (sig= 0,000) n=28 (100%) dan 12 bulan terapi (sig=0,0015) n11 (100). Sebanyak 99 (71,7%) pasien tidak dapat dianalisis respon terapi ARV terhadap jumlah sel limfosit T-Helper (CD4) karena tidak memiliki nilai CD4 pada 6 atau 12 bulan terapi.