

BAB II

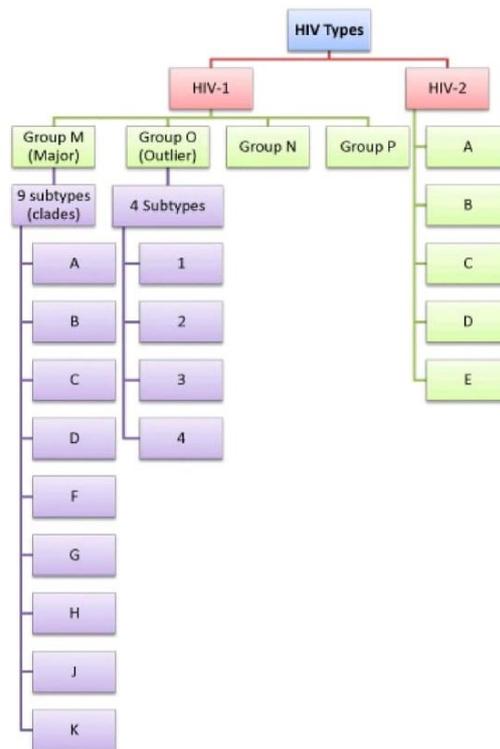
TINJAUAN PUSTAKA

A. HIV dan AIDS

1. Definisi

HIV dan AIDS adalah dua kondisi yang berbeda. Orang yang terinfeksi HIV belum tentu menderita AIDS. HIV adalah infeksi yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* yang menyerang sistem imun tubuh. Sedangkan AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) adalah stadium lanjut dari infeksi HIV (WHO, 2023). Pada tahap AIDS, sistem imun sangat lemah sehingga rentan terjadi berbagai infeksi oportunistik dengan kumpulan gejala penyakit yang tidak khas, serta meningkatkan derajat keparahan penyakit yang secara umum tidak berbahaya menjadi sangat berbahaya (Tahir, 2022).

Perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS terjadi dengan masa inkubasi yang panjang sebelum manifestasi klinis muncul. Hal tersebut merupakan karakteristik penyakit yang disebabkan oleh virus HIV yang merupakan virus sitopatik famili *retroviridae* subfamili *lentiviridae* genus *lentivirus* (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019; Klatt, E.C., 2021). Terdapat 3 kategori perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS yaitu *rapid progressor* (2-5 tahun), *average progressor* (7-15 tahun) dan *slow progressor* (> 15 tahun) (Kemenkes, 2022a).



Gambar 2.1 *Flow chart* Tipe HIV
 Sumber: Budamakuntla. L, 2015

HIV memiliki 2 tipe virus utama yaitu HIV-1 dan HIV-2. Baik infeksi HIV-1 atau HIV-2 dapat berkembang menjadi AIDS. Tipe HIV-1 merupakan jenis yang paling umum dan menginfeksi sekitar 95% orang yang terinfeksi HIV di seluruh dunia (Wijono, S.E., 2019). Selain itu, tipe HIV-1 juga memiliki kemampuan untuk menyebabkan keparahan penyakit lebih ganas dan rentan terhadap semua jenis obat antiretroviral. Sedangkan tipe HIV-2 lebih jarang ditemukan secara global namun umum ditemukan di Afrika Barat, kurang patogenik, membutuhkan waktu lebih panjang untuk menimbulkan tanda gejala penyakit dan tidak rentan terhadap obat *non-nucleoside reverse transcriptase* HIV-2 (Budamakuntla, L., 2015; Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

2. Penularan

Transmisi HIV terjadi melalui hubungan seksual, kontaminasi jarum suntik, transmisi vertikal dari ibu ke bayi, serta donor organ dan jaringan tubuh. Virus HIV terisolasi dan memiliki konsentrasi virus yang berbeda pada sperma, sekresi serviks, limfosit, *cell-free plasma*, cairan serebrospinal, air mata, air liur, urin dan ASI (Adler., *et al.*, 2012). Oleh karena itu, HIV tidak ditularkan melalui air liur, urin, air mata, keringat dan cairan cerebrospinal (Klatt, E.C., 2021). Cairan tubuh yang dapat menularkan HIV diantaranya adalah darah dan komponennya, sperma, cairan pra-ejakulasi, sekresi pada anus dan vagina, serta ASI (CDC, 2021).

Transmisi HIV melalui hubungan seksual dapat terjadi pada jenis hubungan seksual anal, vaginal dan oral. Anal seks merupakan jenis seks yang paling berisiko untuk penularan HIV. Pasangan yang berperan reseptif (*bottom*) lebih berisiko daripada pasangan yang berperan sebagai insertif (*top*). Hal ini dikarenakan lapisan pada rektum yang tipis dan memungkinkan HIV untuk masuk ke dalam tubuh selama melakukan anal seks. Meskipun demikian, pasangan insertif pun berisiko karena HIV dapat masuk melalui uretra, kulup penis bagi pasangan yang tidak disunat (sirkumsisi), atau melalui luka terbuka dimanapun pada penis (CDC, 2022c).

Risiko penularan HIV melalui perilaku oral-genital seksual lebih rendah daripada melalui perilaku genital-genital seksual atau genital-anal seksual. Hal tersebut dikarenakan air liur dapat bersifat sebagai inhibitor

dalam infeksi HIV (Klatt, E.C., 2021). Faktor yang dapat mempengaruhi infeksi HIV pada oral seks adalah ejakulasi yang dilakukan pada mulut saat terjadi peradangan mulut, gusi yang berdarah, serta pada saat memiliki luka kelamin dan penyakit menular seksual (CDC, 2022c).

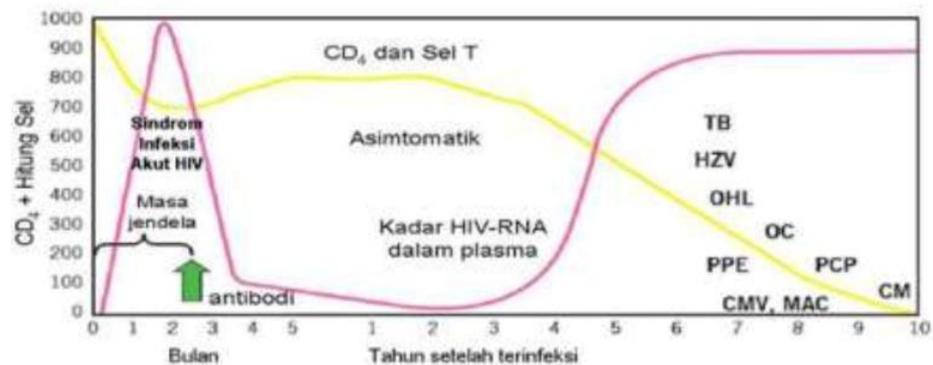
Kemungkinan transmisi HIV melalui donor organ dan jaringan tubuh saat ini sangat rendah karena terdapat prosedur yang ketat terhadap pemeriksaan pendonor. Di Indonesia, regulasi yang mengatur pemeriksaan pendonor ini tertuang pada Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2011 tentang Pelayanan Darah Pasal 11. Menurut peraturan tersebut, tenaga kesehatan wajib melakukan uji saring darah untuk mencegah penularan penyakit dari pendonor kepada pasien yang meliputi HIV/AIDS, Hepatitis B, Hepatitis C, dan Sifilis yang dilakukan sesuai dengan standar. Untuk daerah tertentu, uji saring darah juga bisa dilakukan juga untuk mencegah penyakit lain seperti malaria.

Penggunaan alat suntik dapat menjadi cara penularan karena memungkinkan darah yang mengandung HIV berada pada jarum suntik dan terjadi penularan saat alat suntik digunakan bersama. Selain risiko penularan HIV, penggunaan jarum suntik bersama juga meningkatkan risiko penularan penyakit lain seperti Hepatitis B dan Hepatitis C (CDC, 2022c).

Transmisi vertikal dari ibu ke bayinya dapat terjadi melalui uterus, saat melahirkan dan melalui ASI saat masa menyusui. Penularan HIV melalui perinatal ini memiliki risiko sebesar 15% - 45% tanpa intervensi

dan dapat berkurang hingga kurang dari 5% jika dilakukan intervensi yang efektif (Adler., *et al.*, 2012).

3. Patofisiologi



Gambar 2.2 Riwayat Perjalanan Alamiah Infeksi HIV dan AIDS
Sumber: Lampiran Permenkes RI No. 23 Tahun 2022

Infeksi HIV dipengaruhi oleh siklus hidup virus, daya tahan tubuh dan dosis virus infeksius yang memasuki tubuh. HIV masuk ke dalam tubuh melalui jaringan mukosa pada orofaringeal, serviks, vagina, dan gastrointestinal. Setelah memasuki tubuh, HIV menginfeksi sel CD4 (*T helper*). Sejak infeksi awal, virus HIV terus bereplikasi dalam CD4 sehingga jumlah CD4 akan berkurang secara progresif. Setelah infeksi akut, jumlah CD4 dapat meningkat namun tidak dapat mencapai nilai pada saat sebelum infeksi. Pada tahap infeksi laten, sistem imun tubuh masih dapat memberikan kekebalan dan mencegah sebagian besar infeksi. Namun seiring dengan berjalannya waktu, produksi CD4 baru tidak dapat mengimbangi banyaknya CD4 yang hancur akibat replikasi virus dan mengakibatkan kegagalan sistem imun (Klatt, E.C., 2021). Jumlah CD4

dalam tubuh menunjukkan ketahanan sistem imun. Pada keadaan normal, jumlah CD4 berkisar antara 600-1.200 sel/mm³ (Budamakuntla, L., 2015).

Orang yang terinfeksi HIV tidak dapat dikenali melalui penampilannya karena tidak nampak membutuhkan pengobatan medis. Seringkali mereka tidak menyadari bahwa telah terinfeksi HIV dan mungkin menyebabkan penularan. Berkembangnya infeksi HIV menjadi AIDS terjadi setelah periode laten yang panjang sebelum tanda gejala penyakit akhirnya muncul. Rata-rata orang yang terinfeksi HIV memiliki kemungkinan munculnya penyakit akut pada awal infeksi yang dapat sembuh dengan sendirinya. Tanpa pengobatan, orang yang terinfeksi HIV dapat hidup hingga 8-10 tahun sebelum berkembang menjadi AIDS (Klatt, E.C, 2021). Berkembangnya infeksi HIV dipengaruhi oleh usia, kadar viral load yang tinggi dan keparahan gejala infeksi HIV primer (Adler., *et al.*, 2012).

Terdapat tiga fase perjalanan alamiah infeksi HIV. Fase I (infeksi akut) merupakan *window period* dan sudah dapat menularkan pada orang lain. Pada fase ini, *viral load* HIV sangat tinggi dan CD4 menurun drastis, namun belum terbentuk anti-HIV sehingga tes darah menunjukkan nonreaktif HIV (Kemenkes, 2022a). Penurunan jumlah CD4 pada fase ini dapat terjadi hingga 500 sel/mm³ (Budamakuntla, L., 2015). *Flu like syndrome* terjadi sebagai respon alami tubuh terhadap infeksi akibat replikasi virus yang sangat hebat pada infeksi primer HIV. Infeksi ini dapat terjadi antara 2 minggu hingga 3 bulan setelah terinfeksi HIV. Gejala-gejala

yang dapat muncul diantaranya demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, nyeri otot dan sendi serta batuk (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019). Meskipun jumlah CD4 menurun, nilainya memiliki kemungkinan masih dalam kategori normal, namun deplesi akan terus berlanjut. Bersamaan dengan itu, terjadi peningkatan kadar CD8 sebagai sitotoksik sehingga gejala pada infeksi akut dapat mereda dan mulai terjadi penurunan *viral load* (Klatt, E.C, 2021).

Fase II (infeksi laten) ditandai dengan penurunan *viral load* dengan jumlah yang relatif stabil, CD4 berangsur menurun dan tes darah menunjukkan reaktif HIV (Kemenkes, 2022a). Jumlah CD4 dalam fase ini dapat berada pada 200-500 sel/mm³. Dalam kurun waktu 6 bulan sejak infeksi awal, respon imun tubuh akan mampu mengendalikan replikasi virus harian serta jumlah partikel yang dihancurkan per harinya. Kondisi stabil ini disebut dengan “*viral set point*”. Semakin tinggi *viral set point*, semakin besar risiko perkembangan penyakit (Budamakuntla, L., 2015).

Infeksi laten dapat disertai gejala ringan yang dapat berlangsung selama 5-8 tahun, atau asimtomatik yang dapat berlangsung selama 2-3 tahun (Kemenkes, 2022a). Pada beberapa pasien, sarkoma kaposi, herpes zoster, herpes simpleks, sinusitis bakterial, dan pneumonia dapat terjadi meskipun dengan kemungkinan tidak akan berlangsung lama (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

Fase III (infeksi kronis) merupakan stadium lanjut dari HIV (AIDS) yang terjadi setelah 10-13 tahun setelah infeksi HIV. Pasien AIDS tidak

lagi dapat merespon terhadap antigen baru. Manifestasi klinis infeksi HIV muncul tidak hanya karena sitopatologi virus semata seperti jenis virus dan virulensi, namun disebabkan pula oleh kegagalan respon imun. Pada fase ini, *viral load* HIV semakin tinggi, dengan jumlah CD4 yang sangat rendah berkisar 20-200 sel/mm³. Jika kondisi ini terus berlanjut, daya tahan tubuh menurun drastis sehingga rentan terjadi berbagai infeksi oportunistik akibat infeksi virus lainnya, bakteri, jamur dan infeksi ektoparasit pada kulit (Budamakuntla, L., 2015). Lebih lanjut, beberapa penyakit yang dapat terjadi pada infeksi kronis diantaranya TBC (tuberculosis), herpes zoster (HPZ), kandidiasis oral, *pneumocystic jorrovecii pneumonia* (PCP), infeksi *cytomegalovirus* (CMV), *popular pruritic eruption* (PPE), dan *mycobacterium avium complex* (MAC) (Kemenkes, 2022a).

4. Diagnosis

Diagnosis HIV dapat dilakukan setelah tes HIV. Terdapat dua metode pemeriksaan HIV yaitu pemeriksaan serologis dan pemeriksaan virologis. Hasil pemeriksaan HIV dikatakan positif apabila 3 hasil pemeriksaan serologis dengan tiga metode atau reagen berbeda menunjukkan hasil reaktif dan atau pemeriksaan virologis kuantitatif atau kualitatif terdeteksi HIV (Kemenkes, 2019).

a. Pemeriksaan Serologis

Pemeriksaan serologis dilakukan untuk mendeteksi antibodi.

Metode pemeriksaan serologis yang sering digunakan adalah tes cepat

(*rapid immunochromatography test*) dan EIA (*enzyme immunoassay*). Perbedaan keduanya adalah pada tes cepat digunakan untuk mendeteksi antibodi saja (*1st gen*) dan EIA dapat digunakan untuk mendeteksi antigen dan/atau antibodi (*3rd gen* dan *4th gen*) (Kemenkes, 2019). Tes cepat hanya digunakan untuk keperluan skrining, sedangkan EIA dapat digunakan untuk skrining dan diagnosis. Namun baik tes cepat maupun EIA dapat mendeteksi atau mendiagnosis HIV-1 dan HIV-2 (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

b. Pemeriksaan Virologis

Pemeriksaan virologis adalah pemeriksaan laboratorium yang menggunakan sampel darah dari pembuluh vena untuk mendeteksi materi genetik HIV dalam darah. Pemeriksaan ini dianjurkan untuk orang yang baru terpapar atau kemungkinan terpapar karena dapat mendeteksi HIV segera setelah terinfeksi daripada jenis tes lain yang tersedia. Selain itu, orang dengan gejala yang mengarah ke HIV namun mendapatkan hasil negatif dari tes antibodi atau tes antigen dan antibodi juga sangat dianjurkan. Hasil pemeriksaan virologis ini dapat diperoleh dalam waktu beberapa hari (CDC, 2022b).

Pemeriksaan virologis terdiri dari tes DNA kualitatif dan tes RNA kuantitatif. Di Indonesia, pemeriksaan virologis lebih banyak dilakukan untuk bayi berusia di bawah 18 bulan. Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan memeriksa DNA HIV secara kualitatif. Untuk daerah yang tidak memiliki fasilitas untuk pemeriksaan DNA

secara kualitatif, dapat dilakukan pemeriksaan RNA secara kuantitatif atau merujuk tempat pemeriksaan DNA kualitatif dengan mengirimkan tetes darah kering (*dried blood spot*) (Kemenkes, 2019). Untuk tes RNA kuantitatif, dilakukan untuk pemeriksaan *viral load* HIV yang juga dilakukan untuk pemantauan terapi ARV pada orang dewasa (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

Sampai saat ini, belum ada jenis tes HIV yang dapat mendeteksi infeksi HIV segera setelah terpajan. Hal ini dikarenakan *window period* yang merupakan selang waktu antara pajanan HIV dengan waktu dimana HIV dapat terdeteksi dalam tubuh. *Window period* dapat berbeda tergantung pada jenis tes yang dilakukan. Tes RNA kuantitatif merupakan jenis tes yang paling dapat memeriksa HIV segera setelah pajanan yang dapat mendeteksi HIV pada 10 – 33 hari setelah infeksi (CDC, 2022b).

5. Infeksi Oportunistik

Pasien HIV/AIDS dengan jumlah CD4 rendah menyebabkan immunosupresi, sehingga menyebabkan terjadinya berbagai infeksi oportunistik yang berhubungan secara signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas. Infeksi oportunistik secara umum disebabkan oleh organisme virulensi rendah. Orang yang memiliki sistem imun yang baik akan dapat mengatasi infeksi organisme tersebut dengan baik pula. Namun pada pasien HIV risiko untuk berkembang menjadi penyakit menjadi tinggi oleh karena immunokompeten terutama pada pasien yang tidak menerima terapi ARV

dan profilaksis infeksi oportunistik pada kasus tertentu (L. Festy, *et al.*, 2019; Sadiq, U., *et al.*, 2022). Beberapa infeksi oportunistik yang dapat terjadi pada pasien HIV/AIDS diantaranya adalah:

a. TB (Tuberkulosis)

TB merupakan infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada ODHA (Orang dengan HIV/AIDS). Pada individu sehat, risiko berkembangnya infeksi TB laten menjadi TB aktif hanya sebesar 10%. Namun pada ODHA risiko tersebut meningkat seiring dengan meningkatnya immunosupresi hingga TB juga meningkatkan progresivitas infeksi baru TB menjadi TB laten dan TB aktif (Kemenkes, 2019).

b. Diare

Diare kronis dapat terjadi pada setiap stadium klinis HIV dan memiliki risiko kejadian 10 kali lebih besar pada pasien HIV daripada populasi umum. Disamping terapi ARV, diare pada pasien HIV disebabkan oleh multifaktoral etiologi yang mencakup proses infeksi, neoplasia dan perubahan struktur saluran cerna yang menyebabkan penurunan kualitas hidup, kegagalan terapi ARV, penurunan berat badan dan malnutrisi (R. Montalvo-Otivo., *et al.*, 2022).

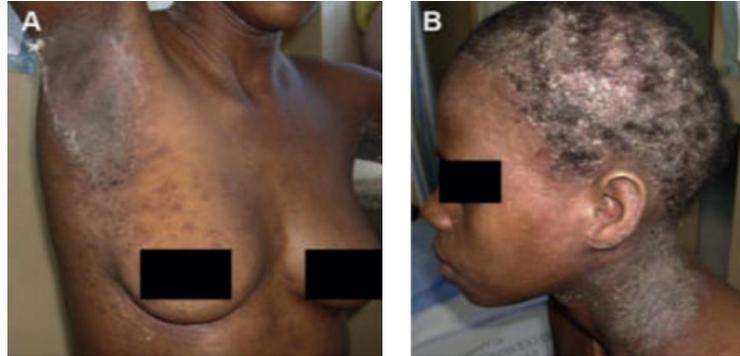
c. Kandidiasis



Gambar 2.3 Kandidiasis Oral
Sumber: Budamakuntla, L. (2015)

Kandida merupakan fungi yang hidup secara koloni pada permukaan epitel saluran pencernaan dan sistem urogenital sebagai flora normal pada individu sehat. Ketika terjadi gangguan imunitas lokal atau gangguan sistem imun, kandida dapat berkembang secara berlebihan dan menyebabkan infeksi. Gangguan infeksi kandida secara umum terjadi pada mukosa, terutama orofaringeal, esofagus dan vagina (Mohamed, A.A., *et al.*, 2019). Kandidiasis esofagus pada pasien HIV dapat menjadi manifestasi AIDS pertama (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019). Jumlah CD4 < 200 sel/mm³ dan *viral load* > 10.000 *copy*/mL menjadi faktor munculnya infeksi oportunistik orofaringeal terutama kandidiasis oral. Infeksi tersebut sering terjadi pada pasien HIV baik dewasa maupun anak-anak (Kemenkes, 2019).

d. Dermatitis Seboroik



Gambar 2.4 Dermatitis Seboroik Berat pada Pasien HIV
 Sumber: Motswaledi (2014) dalam Hidayati, A.N., *et al.* (2019)

Dermatitis seboroik merupakan peradangan pada kulit yang dapat terjadi pada bayi baru lahir hingga dewasa, dan secara umum muncul pada area papuloskuamosa yang kaya akan kelenjar minyak terutama pada kulit kepala, wajah, dan lipatan tubuh. Dermatitis seboroik dapat terjadi pada setiap stadium infeksi HIV dengan kecenderungan onset dan morbiditas yang lebih parah seiring dengan penurunan jumlah CD4. Prevalensi dermatitis seboroik pada populasi umum berkisar sebesar 4%, namun pada pasien HIV kondisi ini sangat umum terjadi mulai dari 35% pada pasien dengan infeksi awal dan dapat meningkat hingga 85% pada stadium AIDS (Dan, T. & Masood, S., 2023; Klatt, E.C., 2021).

Hingga saat ini, belum jelas diketahui bagaimana etiologi dermatitis seboroik. Namun beberapa penelitian menduga *Malassezia furfur* (*M. furfur*) yang sebelumnya dikenal dengan *Pityrosporum orbiculare* dan *Pityrosporum ovale* merupakan penyebab terjadinya dermatitis seboroik. Hipotesis tersebut didukung dengan terapi

antifungal yang menunjukkan keberhasilan pengobatan. *M. furfur* merupakan flora normal pada kulit, namun pada kondisi tertentu pertumbuhannya dapat berlebihan (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

e. Herpes

Infeksi virus herpes merujuk pada infeksi yang disebabkan oleh salah satu virus herpes famili diantaranya herpes simplex tipe 1 (HSV-1), herpes simplex tipe 2 (HSV-2), *varicella zoster virus* (VZV), *Epstein-Barr virus* (EBV), *cytomegalovirus* (CMV), *human herpes virus* (HHV-6) dan *human herpes virus* (HHV-8). Terdapat hipotesis bahwa virus herpes berperan dalam etiologi dan patogenesis HIV. Selain itu, infeksi kronik HSV pada kulit juga merupakan salah satu infeksi oportunistik awal yang menandakan AIDS. Tipe virus dan infeksi oportunistik yang dapat terjadi diantaranya (Budamakuntla, L. 2015):

Tabel 2.1
Infeksi Oportunistik yang disebabkan oleh Tipe Herpes Virus

Herpes Virus	Infeksi Oportunistik
CMV	Retinitis
	<i>Gastrointestinal ulceration</i>
	Hepatitis
HSV-1 dan HSV-2	<i>Oral-genital/rectal ulceration</i>
	Ensefalitis (radang otak)
EBV	Limfoma sel-B
	<i>Oral Hairy Leukoplakia</i>
	Pneumonitis interstitial limfoid
VZV	Herpes zoster
HHV-6	Tidak diketahui
HHV-8	Sarkoma kaposi

Sumber: Budamakuntla, L. 2015

f. IMS (Infeksi Menular Seksual)

IMS dapat menjadi risiko penularan HIV. Namun infeksi HIV juga dapat memengaruhi perjalanan IMS. Berbagai jenis IMS dapat terjadi pada pasien HIV, dan yang paling sering dijumpai adalah sifilis dan kutil kongenital. (Kemenkes, 2019). Pasien IMS koinfeksi HIV biasanya memberikan gambaran klinis yang tidak khas, lebih luas, lebih berat dibandingkan pasien IMS non-HIV, dan memerlukan terapi lebih lama atau lebih agresif (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

g. *Neuro-AIDS*

Sekitar 40-60% pasien AIDS akan memengaruhi perkembangan neurologis, dan sepertiga dari jumlah tersebut dapat menimbulkan gejala. Salah satu kelainan yang paling sering menyebabkan gejala neurologis sebagai manifestasi AIDS adalah toksoplasmosis SSP (Sistem Saraf Pusat). Toksoplasmosis merupakan infeksi akibat parasit (*Toxoplasma gondii*) pada otak yang secara umum menyebabkan peradangan dan abses (sejenis bisul). Neurotoksoplasmosis dapat terjadi pada jumlah CD4 < 200 sel/mm³, dan risiko akan bertambah seiring dengan penurunan jumlah CD4 (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019). Gejala yang sering dikeluhkannya diantaranya adalah nyeri kepala, hemiparesis, demam, penurunan kesadaran dan kejang. Namun dapat pula pasien hanya mengeluhkan nyeri kepala yang tidak spesifik (Kemenkes, 2019).

h. Kanker

AIDS Defining Cancer (ADC) yang dapat terjadi diantaranya adalah sarkoma kaposi, Limfoma Non Hodkin (LNH) dan kanker serviks. Sarkoma kaposi dan LNH yang merupakan bagian terbesar dari ADC mengalami penurunan insiden sebesar 84% pada sarkoma kaposi dan 54% pada LNH sejak diperkenalkannya terapi ARV pada pasien HIV/AIDS (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019). Pada pasien HIV/AIDS perempuan, risiko persisten HPV akan meningkatkan risiko lesi prakanker serviks (Kemenkes, 2019).

i. *Wasting Syndrome*



Gambar 2.5 Hubungan HIV dan Gangguan Gizi
Sumber: Kepmenkes Nomor Hk.01.07/Menkes/90/2019

Penurunan berat badan yang tidak disengaja secara progresif atau *wasting syndrome* sangat umum terjadi pada orang dengan infeksi HIV. IMT (Indeks Massa Tubuh) < 20, penurunan berat badan >10% atau penurunan berat badan > 15% dalam 6 bulan dapat terjadi pada pasien HIV. Faktor non infeksi HIV seperti asupan energi yang rendah

dan faktor ekonomi tentu dapat mempengaruhi. Namun, malabsorpsi dapat terjadi sebagai manifestasi AIDS pada saluran cerna (Klatt, E.C., 2021). Perubahan metabolisme, berkurangnya nafsu makan dan intensitas diare yang tinggi dapat mengganggu asupan makanan dan penyerapan nutrisi. Akibatnya, perburukan infeksi HIV dapat terjadi lebih cepat (Kemenkes, 2019).

6. Pengobatan

Hingga saat ini, belum ditemukan obat yang efektif untuk infeksi HIV. Orang yang terinfeksi HIV akan hidup selamanya dengan HIV dalam tubuhnya. Namun infeksi HIV dapat dikendalikan dengan perawatan medis yang tepat sehingga orang yang terinfeksi HIV dapat hidup sehat serta dapat melindungi pasangannya seksualnya (CDC, 2022f).

Pengobatan untuk infeksi HIV adalah ARV (antiretroviral) yang diberikan pada semua orang dengan HIV tanpa melihat stadium klinis dan jumlah CD4. Pemberian ARV bertujuan untuk mengurangi risiko penularan HIV, menghambat perburukan infeksi oportunistik, meningkatkan kualitas hidup penderita HIV, dan menurunkan jumlah virus (*viral load*) dalam darah hingga dalam kadar yang sangat rendah. Pemberian regimen ARV tersebut diberikan setelah pemeriksaan tergantung kondisi dan usia pasien (Kemenkes, 2022a).

Orang dengan HIV yang mendapatkan pengobatan ARV sesuai dengan anjuran hingga pada kondisi jumlah virus (*viral load*) yang

terdeteksi sangat minim atau tidak terdeteksi (*viral suppression*), dapat tetap sehat karena sistem imun terjaga sehingga dapat mencegah penyakit. Manfaat lain yang didapatkan dari *viral suppression* adalah dapat mencegah transmisi penularan seperti pada perilaku hubungan seks, penggunaan alat suntik bersama, penularan pada bayi saat proses kehamilan, persalinan dan menyusui. Langkah ini juga dapat dikatakan sebagai *treatment as prevention*. Selain itu, beberapa faktor risiko penularan juga dapat berubah seperti (CDC, 2022a):

Tabel 2.2
Risiko Penularan HIV dengan *Viral Load* Tidak Terdeteksi

Kategori Penularan	Risiko terhadap ODHIV dengan <i>Viral Load</i> Tidak Terdeteksi
Hubungan seks (oral, anal, vaginal)	Studi menunjukkan tidak ada faktor risiko penularan
Kehamilan, melahirkan	1% atau kurang*
Penggunaan jarum suntik bersama atau alat suntik lainnya	Tidak diketahui, namun kemungkinan menurunkan risiko
Menyusui	Mengurangi risiko, namun tidak mengeliminasi risiko

Sumber: CDC, 2022a

*Besarnya risiko penularan HIV pada bayi dapat berubah hingga menjadi 1% atau lebih jika ibu hamil meminum ARV sesuai dengan yang diresepkan selama kehamilan dan persalinan disertai dengan pemberian obat pada bayi selama 4-6 minggu setelah dilahirkan.

7. Pencegahan

Untuk mencegah penularan HIV, dapat dilakukan dengan menerapkan perilaku hidup sehat, serta perilaku aman dan tidak berisiko. Prinsip yang digunakan adalah skema ABCD yaitu *Abstinensia* (tidak

melakukan hubungan seks sebelum menikah atau saat mengalami IMS), *Be Faithful* (setia dengan pasangan seks), *Condom Use* (menggunakan kondom dengan konsisten) dan *no Drug* (menghindari penyalahgunaan narkoba) (Kemenkes, 2022a).

Sirkumsisi (sunat) dapat menurangi risiko infeksi HIV hingga 50-60%. Mekanisme sirkumsisi dalam pencegahan HIV adalah dengan menghilangkan kulup yang memiliki banyak sel target HIV. Meskipun demikian, sirkumsisi pada kelompok LSL peran pelindungnya masih belum jelas belum terbukti mengurangi penularan HIV pada pasangan seksual perempuan (Hidayati, A.N., *et al.*, 2019).

Selain dengan pendekatan faktor perilaku dan sirkumsisi, pencegahan HIV juga dapat dilakukan menggunakan obat. WHO (*World Health Organization*) merekomendasikan pasangan *serodiskordant* menerima terapi ARV untuk mencegah penularan HIV. Pasangan *serodiskordant* adalah hubungan antara pasangan berstatus HIV positif dan HIV negatif (Riani, *et al.*, 2021). Terdapat dua jenis obat untuk mencegah penularan HIV yaitu PrEP (*Pre-Exposure Prophylaxis*) dan PEP (*Post-Exposure Prophylaxis*).

PrEP adalah obat yang dikonsumsi oleh orang dengan HIV-negatif untuk mencegah infeksi HIV (Riani, *et al.*, 2021). Penggunaan obat ini dapat mencegah infeksi HIV hingga 99% pada perilaku seks berisiko, dengan konsumsi obat yang sesuai dengan anjuran. Konsumsi PrEP akan menjadi tidak efektif jika tidak dikonsumsi sesuai dengan anjuran (CDC,

2022d). Regimen yang direkomendasikan adalah konsumsi harian *tenofovir disoproxil fumarate* (TDF) dengan *emtricitabine* (FTC). Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan respon imun *host* pada jaringan mukosa vagina dan anus untuk menghambat replikasi virus. Pasangan yang menerima terapi PrEP juga perlu melakukan tes HIV setiap 3 bulan sekali sebagai bentuk *monitoring* (Klatt, E.C., 2021).

PEP adalah antiretroviral yang dikonsumsi untuk mencegah serokonversi HIV (CDC, 2022e). Konsumsi PEP dilakukan selama 4 minggu dan segera setelah dirasa terjadi pajanan dalam kurun waktu 72 jam atas rekomendasi petugas fasilitas kesehatan. PEP ini terdiri dari 3 regimen obat yang mengombinasikan 2 obat untuk menghambat replikasi virus. Regimen yang dianjurkan adalah TDF, FTC dan *raltegravir* (Klatt, E.C., 2021; Riani, *et al.*, 2021).

B. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kematian pada Pasien HIV

1. Usia

Infeksi HIV pada usia tua memiliki risiko percepatan perkembangan infeksi HIV menjadi AIDS dan respon yang buruk terhadap pengobatan. Pada usia ≥ 45 tahun, kelenjar timus yang memproduksi sel T mengalami involusi dan memiliki ukuran yang lebih kecil daripada usia < 45 tahun. Akibatnya, sistem imun akan lebih rentan terhadap infeksi, serta pemulihan T CD4 akibat infeksi HIV terganggu (Klatt, E.C., 2021; Kusumaadhi., *et al.* 2021).

2. Jenis Kelamin

Banyak studi menunjukkan bahwa laki-laki memiliki risiko kematian akibat HIV/AIDS lebih tinggi daripada perempuan. Menurut sebuah studi yang dilakukan di Rumah Sakit Metema, Barat Laut Ethiopia, laki-laki lebih memiliki perilaku berisiko seperti menggunakan narkoba, terlambat diagnosis dan tidak patuh terhadap terapi ARV (Workie, K.L. *et al.*, 2021). PMTCT (*Prevention of Mother to Child HIV Transmission*) atau program pencegahan penularan HIV dari ibu ke bayi memberikan kesempatan untuk perempuan mengetahui status infeksi HIV lebih dini. Program pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak ini merupakan salah satu program WHO yaitu *triple elimination* untuk menanggulangi penularan HIV, sifilis dan Hepatitis B yang juga diadopsi oleh Pemerintah Republik Indonesia. Studi lainnya juga mendukung bahwa laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap kematian dengan prediktor terlambatnya diagnosis dan *lost to follow up*, serta kejadian koinfeksi penyakit lain yang sering muncul hingga AIDS (Zheng, Z., *et al.*, 2019).

3. Stadium Klinis

Tanpa memandang jumlah CD4, *viral load* atau indeks laboratorium lainnya yang menggambarkan status imunologi, WHO mengklasifikasikan stadium klinis berdasarkan gejala klinis penyakit menjadi:

Tabel 2.3
Klasifikasi Stadium Klinis WHO berdasarkan Gejala Klinis Penyakit
untuk Dewasa

Stadium Klinis WHO	Klasifikasi	Gejala
I	Asimtomatik	a) Asimtomatik b) Limfadenopati generalisata persisten
II	Ringan	a) Penurunan berat badan derajat sedang yang tidak dapat dijelaskan (< 10% BB) b) Infeksi saluran napas atas berulang (episode saat ini, ditambah 1 episode atau lebih dalam 6 bulan) c) Herpes zoster d) Keilitis angularis e) Sariawan berulang (2 episode atau lebih dalam 6 bulan) f) Erupsi <i>papular pruritic</i> g) Dermatitis seboroik h) Infeksi jamur pada kuku
III	Sedang	a) Penurunan berat badan derajat berat yang tidak dapat dijelaskan (> 10% BB) b) Diare kronik selama > 1 bulan yang tidak dapat dijelaskan c) Demam persisten yang tidak dapat dijelaskan (> 37,6°C intermiten atau konstan, > 1 bulan) d) Kandidiasis oral persisten e) <i>Oral hairy leukoplakia</i> f) TB Paru g) Infeksi bakterial berat (seperti pneumonia, meningitis, empiema, piomiositis, infeksi tulang atau sendi, bakteremia, radang panggul berat) h) Stomatitis, gingivitis, atau periodontitis ulseratif nekrotikans akut i) Anemi yang tidak dapat dijelaskan (< 8 g/dl), neutropenia (< 1000/mm ³) dan/ atau trombositopenia kronik (< 50,000/mm ³ , > 1 bulan)

Stadium Klinis WHO	Klasifikasi	Gejala
IV	Berat	<ul style="list-style-type: none"> a) HIV <i>wasting syndrome</i> b) Pneumonia <i>Pneumocystis</i> (PCP) c) Pneumonia bakterial berulang (episode saat ini ditambah satu episode atau lebih dalam 6 bulan terakhir) d) Infeksi herpes simpleks kronik (orolabial, genital atau anorektal) selama > 1 bulan, atau viseral tanpa melihat lokasi ataupun durasi e) Kandidiasis esophageal f) TB ekstra paru g) Sarkoma Kaposi h) Infeksi sitomegalovirus (retinitis atau infeksi CMV pada organ lain kecuali liver, limpa, dan KGB) i) Toksoplasmosis otak j) Ensefalopati HIV k) Kriptokokosis ekstrapulmonar (termasuk meningitis) l) Infeksi mikobakteria non tuberkulosis diseminata m) <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> (PML) n) Kriptosporidiosis kronik o) Isosporiasis kronik p) Mikosis diseminata (histoplasmosis, <i>coccidiomycosis</i>) q) Septisemia berulang (termasuk <i>Salmonella nontifoid</i>) r) Limfoma (sel B non-Hodgkin atau limfoma serebral) atau tumor solid terkait HIV lainnya s) Karsinoma serviks invasif t) Leishmaniasis diseminata atipikal u) <i>HIV-associated nephropathy</i> (HIVAN) atau kardiomiopati terkait HIV simtomatis

Sumber: Hidayati, A.N., *et al.*, 2019

Tabel 2.4
Klasifikasi Stadium Klinis WHO berdasarkan Gejala Klinis Penyakit
untuk Bayi dan Anak-anak

Stadium Klinis WHO	Klasifikasi	Gejala
I	Asimtomatik	a) Asimtomatik b) Limfadenopati generalisata persisten
II	Ringan	a) Hepatosplenomegali persisten yang tidak dapat dijelaskan Erupsi pruritik papular b) Infeksi virus wart luas c) <i>Angular cheilitis</i> d) Moluskum contagiosum luas Ulserasi oral berulang e) Pembesaran kelenjar parotis persisten yang tidak dapat dijelaskan Eritema ginggival lineal f) <i>Herpes zoster</i> g) Infeksi saluran napas atas kronik atau berulang (otitis media, <i>otorrhoea</i> , sinusitis, tonsilitis) h) Infeksi kuku oleh jamur
III	Sedang	a) Malnutrisi sedang yang tidak dapat dijelaskan, tidak berespons secara adekuat terhadap terapi standar b) Diare persisten yang tidak dapat dijelaskan (14 hari atau lebih) c) Demam persisten yang tidak dapat dijelaskan (lebih dari 37,5 °C intermiten atau konstan, >1 bulan) d) Kandidosis oral persisten (di luar saat 6-8 minggu pertama kehidupan) e) <i>Oral hairy leukoplakia</i> f) Periodontitis/gingivitis ulseratif nekrotikans akut TB kelenjar g) TB Paru h) Pneumonia bakterial yang berat dan berulang Pneumonitis interstitial limfoid simtomatik i) Penyakit paru-berhubungan dengan HIV yang kronik termasuk bronkiektasis j) Anemia yang tidak dapat dijelaskan (< 8 g/dl), neutropenia (< 500/mm ³) atau trombositopenia (< 50 000/mm ³)

Stadium Klinis WHO	Klasifikasi	Gejala
IVb	Berat	<ul style="list-style-type: none"> a) Malnutrisi, <i>wasting</i>, dan <i>stunting</i> berat yang tidak dapat dijelaskan dan tidak berespons terhadap terapi standar b) Pneumonia pneumosistis c) Infeksi bakterial berat yang berulang (misalnya empiema, piomiositis, infeksi tulang dan sendi, meningitis, kecuali pneumonia) d) Infeksi herpes simpleks kronik (orolabial atau kutaneus > 1 bulan atau viseralis di lokasi mana pun) e) TB ekstrapulmonar f) Sarkoma Kaposi g) Kandidiasis esofagus (atau trakea, bronkus, atau paru) h) Toksoplasmosis susunan saraf pusat (di luar masa neonatus) i) Ensefalopati HIV j) Infeksi sitomegalovirus (CMV), retinitis atau infeksi CMV pada organ lain, dengan onset umur > 1 bulan k) Kriptokokosis ekstrapulmonar termasuk meningitis l) Mikosis endemik diseminata (histoplasmosis, <i>coccidiomycosis</i>) m) Kriptosporidiosis kronik (dengan diarea) n) Isosporiasis kronik o) Infeksi mikobakteria non-tuberkulosis diseminata p) Kardiomiopati atau nefropati yang dihubungkan dengan HIV yang simtomatik q) Limfoma sel B non-Hodgkin atau limfoma serebral r) Progressive multifocal leukoencephalopathy

Sumber: Hidayati, A.N., *et al.*, 2019

Adapun *Advanced HIV Disease* (AHD) atau infeksi HIV stadium lanjut menurut WHO (2017) adalah kondisi dimana jumlah CD4 < 200 sel/mm³ dengan/atau stadium klinis III atau IV untuk pasien usia ≥ 5 tahun.

Sedangkan untuk pasien di bawah usia 5 tahun seluruhnya dikategorikan sebagai AHD. Stadium klinis WHO III dan IV memiliki gambaran klinis yang lebih parah daripada stadium klinis I dan II (Utami, S. 2015). Oleh karena itu, stadium klinis WHO III dan IV merupakan prediktor kematian pada pasien HIV/AIDS.

Target utama virus HIV adalah sistem imun tubuh yang dihancurkan secara bertahap, hingga mengakibatkan kegagalan sistem imun. Kemampuan regenerasi sistem imun dapat terjadi pada berbagai stadium klinis, bahkan pada stadium akhir HIV. Namun, regenerasi sistem imun pada stadium akhir HIV terjadi dengan lambat, tidak tetap dan parsial (Klatt, E.C., 2021) sehingga memiliki risiko tinggi terhadap berbagai jenis infeksi, keparahan gejala klinis dan kematian. Oleh karena itu, pasien yang mengawali terapi ARV pada stadium klinis WHO III dan IV tetap memiliki risiko kematian yang lebih tinggi daripada pasien yang mengawali terapi ARV pada stadium klinis WHO I dan II. Sebuah studi menunjukkan stadium klinis WHO III memiliki risiko 2,05 kali dan stadium klinis WHO IV memiliki risiko 2,83 kali terhadap kematian yang terjadi kurang dari 1 tahun setelah terapi ARV (Byers, B.W., *et al.*, 2022).

4. *Viral Load*

Viral load digunakan sebagai prediktor kuat untuk penurunan jumlah CD4, indikator perkembangan penyakit dan kematian, serta memberikan gambaran efikasi pengobatan pasien HIV/AIDS. Pada perjalanan infeksi

HIV/AIDS, *viral load* memiliki kadar yang lebih tinggi pada tahap infeksi akut dan pada tahap imunosupresi AIDS dengan jumlah CD4 yang rendah (Adler., *et al.*, 2012; Klatt, E.C., 2021).

Menurut WHO, *viral load* < 1.000 copies/mL adalah standar keberhasilan pengobatan dan tercapainya supresi virus. Namun beberapa negara memiliki ambang batas yang berbeda. CDC (2022a) mendefinisikan *viral suppression* berada pada < 200 copies/mL. Adapun kategori lain diantaranya tidak terdeteksi, < 50 copies/mL atau < 400 copies/mL. Pemeriksaan *viral load* dianjurkan untuk dilakukan pada bulan ke 6 dan 12 setelah inisiasi ARV kemudian diulang setiap 12 bulan (UNAIDS).

Oleh karena adanya ambang batas supresi virus, terdapat sebuah uji klinis dan studi pengamatan yang dilakukan dan menghasilkan: mencapai dan mempertahankan *viral load* < 50 copies/mL memberikan gambaran supresi *viral load* dalam jangka panjang dan memberikan manfaat imunologi dan klinis yang baik. Supresi virus yang berkesinambungan dapat memulihkan sistem imun pada sebagian besar pasien, sehingga mengurangi risiko perkembangan penyakit dan mencegah kematian. (Adler., *et al.*, 2012).

5. Jumlah CD4

Jumlah CD4 merupakan indikator terbaik untuk menilai status penyakit, risiko kematian secara langsung dan sebagai indikator status infeksi HIV stadium lanjut (WHO, 2017) serta hasil pengobatan karena

jumlah CD4 menggambarkan ketahanan sistem imun. Penurunan jumlah CD4 dapat terjadi sebelum munculnya gejala klinis. Semakin rendah jumlah CD4, semakin besar risiko berkembangnya keparahan penyakit dan kematian pada pasien HIV/AIDS. Dengan demikian, pemeriksaan CD4 awal dapat digunakan sebagai indikator pemulihan sistem imun dan gambaran risiko klinis pasien, namun jumlah CD4 absolut terakhir sangat erat kaitannya dengan kematian pasien (Aulia, A., *et al.* 2021; Kusumaadhi., *et al.* 2021). Pemeriksaan CD4 sangat dianjurkan dilakukan saat pertama kali didiagnosis HIV kemudian diulang setelah 3 bulan, setiap 3 – 6 bulan sekali jika: terapi ARV tertunda, saat dalam terapi ARV rutin selama 2 tahun dan jika *viral load* konsisten berada di atas 200 copies/mL, dilakukan setahun sekali jika CD4 konsisten berada di atas 500 sel/mm³ dan dilakukan sewaktu-waktu jika muncul gejala HIV baru (Kemala, F. 2021).

Jumlah CD4 < 200 sel/mm³ menandakan pasien berada pada tahap infeksi HIV stadium lanjut dan memiliki risiko tinggi terjadinya kematian. Sebuah studi retrospektif mengungkapkan sebanyak 38% kematian pasien terjadi pada pasien infeksi HIV lanjut dengan jumlah CD4 awal saat inisiasi ARV \leq 200 sel/mm³ dan stadium klinis WHO III dan IV (Bajpai, R., *et al.* 2020). Jumlah CD4 awal dinyatakan sebagai indikator sensitif pemulihan kekebalan tubuh. Mengawali terapi ARV pada jumlah CD4 yang rendah memiliki kesulitan untuk mencapai jumlah CD4 normal karena semakin rendah jumlah CD4, semakin parah stadium klinis infeksi dan regenerasi

sistem imun terjadi dengan lambat, tidak tetap dan parsial (Aulia, A. *et al.*, 2021; Klatt, E.C., 2021).

6. Terapi ARV

Virus HIV memperbanyak diri dengan membuat salinan dan bereplikasi pada sel CD4. Seiring berjalannya waktu, sel CD4 akan hancur dan virus akan menginfeksi sel CD4 lainnya. Terapi ARV bekerja dengan menghambat virus untuk memperbanyak diri, sehingga memungkinkan tubuh untuk regenerasi sel darah putih yang sehat. Meskipun terapi ARV tidak dapat menghentikan infeksi HIV, namun terapi ARV dapat memelihara sistem imun tetap kuat untuk melawan infeksi (Leonard, J., 2022).

Pasien yang belum memulai terapi ARV maupun yang sudah memulai terapi ARV dapat mengalami infeksi HIV stadium lanjut (Boyd, A.T., *et al.*, 2020). Kepatuhan dalam terapi pengobatan ARV sangat menentukan keberhasilan serta efektivitas ARV. Dosis yang diperlukan untuk mencapai supresi virus yang dikehendaki adalah minimal 95% dosis yang diberikan tidak terlupakan. Artinya, pasien dikatakan patuh jika minimal 95% dosis yang diberikan dikonsumsi (Puspasari, D., *et al.*, 2018; Sari, A.M., *et al.*, 2021).

Terapi ARV dianjurkan untuk dilakukan berkesinambungan seumur hidup. Terputusnya terapi ARV mengakibatkan kembalinya replikasi virus hingga pada kadar *viral load* sebelum inisiasi ARV dan meningkatkan

progresivitas penyakit, bahkan jika dilakukan pada kadar *viral load* yang tidak terdeteksi (< 50 copies/mL) setelah 3 tahun terapi atau lebih (Adler., *et al.*, 2012).

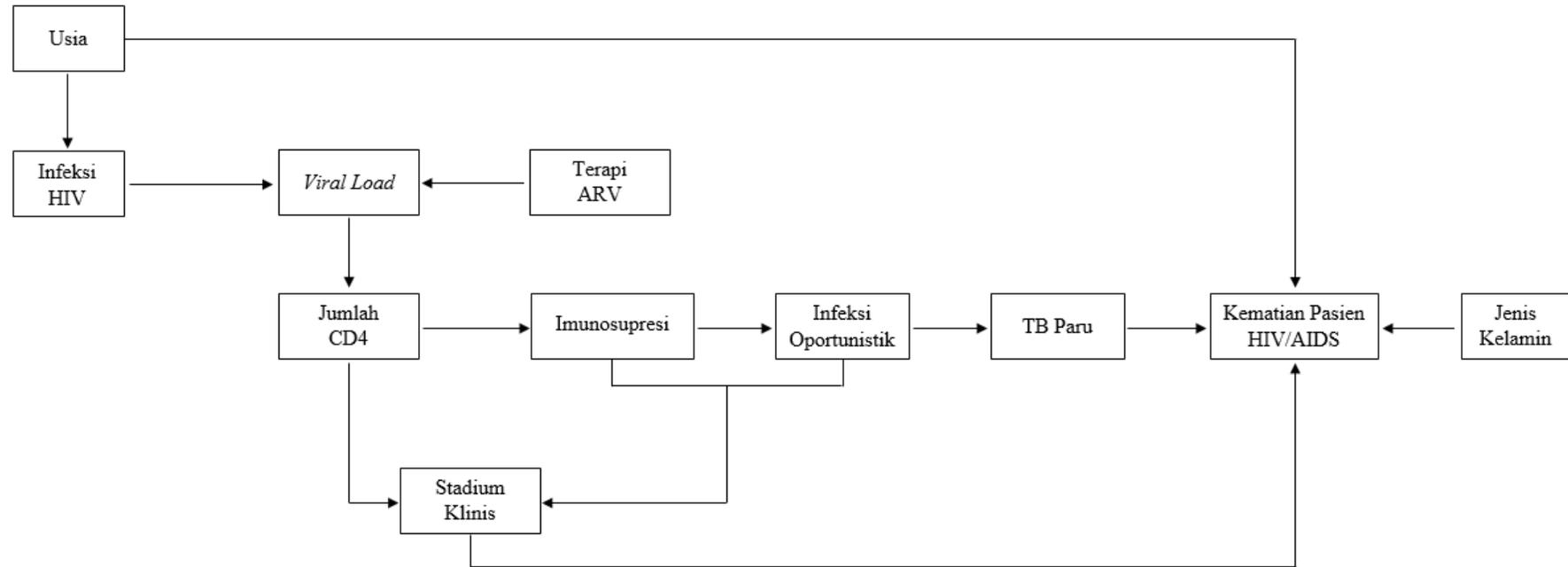
7. TB Paru

Komplikasi gangguan sistem pernapasan dengan berbagai macam penyakit dan patogen merupakan kondisi klinis yang sering ditemukan pada pasien HIV/AIDS dan menyebabkan keparahan penyakit hingga kematian (Adler., *et al.*, 2012). Mekanisme yang melatarbelakangi kondisi ini adalah infeksi HIV dan peradangan yang terjadi pada paru-paru, kerusakan sistemik serta faktor eksternal seperti kebiasaan merokok dan efek samping ARV (Simamora, R.M., *et al.* 2021).

Infeksi Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu infeksi oportunistik yang paling sering ditemukan dan menyebabkan kematian pada pasien HIV/AIDS stadium lanjut (stadium klinis WHO III dan IV) (Boyd, A.T., *et al.* 2020; Kemenkes, 2019). Perubahan imunitas pada ODHA mengakibatkan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menurun, sehingga perkembangan infeksi dan kejadian TB aktif menjadi lebih rentan dan cepat. Gejala umum TB seperti demam, berkeringat di malam hari serta penurunan berat badan sering nampak pada pasien TB-HIV. Namun gejala tersebut juga merupakan gejala yang umum terjadi akibat infeksi HIV itu sendiri, yang dapat menjadi bias dalam diagnosis (Adler., *et al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Lelisho., M.E., *et al* (2022) mengungkapkan, pasien TB-HIV dewasa memiliki *incidence rate* 12,1 per 1.000 orang-bulan dengan *survival rate* 91%, 88%, dan 85% pada 5, 15, dan 25 bulan setelah inisiasi awal pengobatan TB. Median *survival rate* adalah 17,6 bulan. Usia di atas 45 tahun, jumlah CD4 < 200 sel/mm³, pada stadium klinis WHO II dan IV dan status ambulatori baring merupakan prediktor kematian pada pasien TB-HIV yang signifikan.

C. Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori

Sumber: Adler., *et al.* (2012); Klatt, E.C. (2021); Kusumaadhi., *et al.* (2021); Simamora, R.M., *et al.* (2021), dimodifikasi