

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 HIV

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah suatu virus yang dapat mengakibatkan penyakit AIDS. Virus ini menyerang sistem kekebalan tubuh manusia yang dalam tubuh akan menyebabkan defisiensi (kekurangan) sistem imun, sedangkan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) adalah sekumpulan gejala penyakit yang timbul karena turunya sistem kekebalan tubuh. AIDS disebabkan oleh infeksi HIV (Harahap, 2000).

HIV menempel dan merusak sel-sel darah putih tertentu (sel T dan CD-4). Sel T dan sel CD-4 sangat penting dalam sistem kekebalan tubuh. HIV dapat tetap hidup dalam tubuh selama bertahun-tahun dan pada akhirnya HIV melemahkan sistem kekebalan tubuh dan tubuh tidak mampu lagi melawan infeksi yang ditimbulkan oleh virus lainnya.

2.1.1 Patofisiologi HIV

Partikel virus yang berada dalam tubuh ODHA (Orang Dengan HIV/AIDS) bergabung dengan DNA sel pasien, sehingga satu kali seseorang terinfeksi HIV, seumur hidup akan tetap terinfeksi, sebagian berkembang masuk tahap AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi pasien AIDS sesudah 10 tahun, dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS kemudian meninggal. Perjalanan penyakit HIV menunjukkan adanya penyakit kronis, sesuai dengan kerusakan sistem kekebalan tubuh yang juga bertahap. Infeksi HIV tidak akan langsung

memperlihatkan tanda atau gejala tertentu. Gejala tidak khas pada infeksi HIV akut, 3-6 minggu setelah terinfeksi, gejala yang terjadi adalah demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk. Infeksi akut dimulai dari infeksi HIV asimtomatik (tanpa gejala). masa tanpa gejala ini umumnya berlangsung selama 8-10 tahun, tetapi ada sekelompok kecil orang yang perjalanan penyakitnya amat cepat, dapat hanya sekitar 2 tahun, dan ada pula yang perjalanannya lambat (non-progressor) (Djoerban 2008).

Seiring dengan makin memburuknya kekebalan tubuh ODHA (Orang Dengan HIV AIDS) mulai menampakkan gejala-gejala akibat infeksi oportunistik seperti berat badan menurun, demam lama, rasa lemah, pembesaran kelenjar getah bening, diare, tuberkulosis, infeksi jamur, herpes, dan lain-lain, pada waktu ODHA merasa sehat, klinis tidak menunjukkan gejala, pada waktu itu terjadi replikasi HIV yang tinggi, 10 partikel setiap hari. Replikasi yang cepat ini disertai dengan mutasi HIV dan seleksi, muncul HIV yang resisten. Limfosit CD4 mengalami kehancuran bersamaan dengan replikasi HIV, namun tubuh masih bisa menyeimbangkan dengan memproduksi limfosit CD4 sekitar 10^9 sel setiap hari. Perjalanan penyakit lebih progresif pada pengguna narkotika, infeksi pada katup jantung juga merupakan penyakit yang dijumpai pada ODHA pengguna narkotika dan biasanya tidak ditemukan pada odha yang tertular dengan cara lain (Djoerban, 2008).

2.1.2 Mekanisme HIV

Mekanisme utama infeksi HIV dimulai setelah virus masuk ke dalam tubuh pejamu, setelah masuk ke dalam tubuh pejamu, HIV akan menginfeksi sel limfosit CD4, kemudian menginfeksi *makrofag*, sel *dendritik*, serta sel *mikroglia*. Selubung protein yaitu gp120 memanfaatkan antigen CD4 sebagai reseptor untuk perlekatan awal, kemudian terjadi perubahan bentuk dimana gp120 membutuhkan koreseptor (biasanya ko-reseptor *chemokine CCR5*), sehingga memungkinkan selubung protein kedua yaitu gp41 untuk berinteraksi dengan membran sel pejamu dan memungkinkan HIV masuk ke dalam sel RNA dari HIV kemudian akan membentuk DNA serat ganda oleh enzim *reverse transcriptase*.

2.1.3 Morfologi HIV

HIV termasuk golongan virus yang menggunakan RNA sebagai molekul pembawa informasi genetik. HIV memiliki sifat khusus yaitu memiliki enzim unik *reverse transcriptase (RNA-Dependent DNA polymerase)*. Peran enzim *reverse transcriptase* ini mampu mengubah informasi genetik dari RNA ke DNA sehingga terbentuk provirus, perubahan informasi genetik tersebut digabungkan ke dalam inti sel target, HIV juga memiliki kemampuan untuk memanfaatkan mekanisme yang sudah ada di dalam sel target untuk membuat kopi diri sehingga terbentuk virus baru dan matur yang memiliki karakter HIV (Interna publishing, 2014).

HIV pada hakekatnya dibagi menjadi dua tipe virus, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 merupakan virus klasik pemicu AIDS, didapatkan pada sebagian besar populasi di dunia. HIV-2 merupakan virus yang di isolasi pada binatang dan

beberapa pasien di Afrika Barat, meskipun dalam jumlah kecil juga ditemukan di Amerika. Organisme genetik HIV-1 pada dasarnya mempunyai persamaan dengan HIV-2, perbedaan terutama pada glikoprotein kapsul (Internapublishing, 2014).

2.1.4 Patogenesis HIV

Pelekatan antara gp120 dan reseptor sel CD4, yang memicu perubahan konfirmasi pada gp120 sehingga memungkinkan pengikatan dengan koreseptor kemokin (biasanya CCR5 atau CXCR4), setelah itu terjadi penyatuan pori yang dimediasi oleh gp41 (Mandal, 2008).

Salinan DNA ditranskrips dari genom RNA oleh enzim *reverse transcriptase* (RT) yang dibawa oleh virus setelah berada di dalam sel CD4. Hal ini merupakan proses yang sangat berpotensi mengalami kesalahan, selanjutnya DNA ini ditranspor ke dalam nukleus dan terintegrasi secara acak di dalam genom sel pejamu. Virus yang terintegrasi diketahui sebagai DNA provirus, pada aktivasi sel pejamu, RNA ditranskripsi dari cetakan DNA ini selanjutnya ditranslasi menyebabkan produksi protein virus. Poliprotein prekursor dipecah oleh protease virus menjadi enzim (misalnya *reverse transcriptase* dan protease) dan protein struktural. Hasil pecahan ini kemudian digunakan untuk menghasilkan partikel virus infeksius yang keluar dari permukaan sel dan bersatu dengan membran sel pejamu. Virus infeksius baru (virion) selanjutnya dapat menginfeksi sel yang belum terinfeksi dan mengulang proses tersebut (Mandal, 2008).

2.2 Gangguan fungsi hati berdasarkan lama menderita HIV

Infeksi HIV tidak berdampak langsung terhadap organ-organ tubuh, namun penurunan sistem imun akibat infeksi HIV dapat menyebabkan organ-organ tubuh rentan terhadap infeksi. Salah satu organ yang terinfeksi adalah hati (Hughes, 2002). Gangguan fungsi hati yang terjadi akan menyebabkan penyakit hati yang mengakibatkan kerusakan pada jaringan hati dan akan diganti dengan jaringan parut yang dapat menghalangi aliran darah normal yang melalui hati sehingga akan mempengaruhi fungsi hati (Baraderu, 2008)

Gangguan fungsi hati terjadi karena virus atau bakteri yang menginfeksi manusia masuk ke aliran darah dan terbawa sampai ke hati, disini agen infeksi menetap dan mengakibatkan peradangan dan terjadi kerusakan sel-sel hati. Gangguan fungsi hati ini mengakibatkan terjadi penurunan penyerapan dan konjugasi sehingga terjadi disfungsi hepatosit dan mengakibatkan ikterik. Peradangan ini akan mengakibatkan peningkatan suhu tubuh sehingga timbul gejala tidak nafsu makan (anoreksia). Salah satu fungsi hati adalah sebagai penetralisir toksin, jika toksin yang masuk berlebihan atau tubuh mempunyai respon hipersensitivitas, maka hal ini merusak hati sendiri dengan berkurangnya fungsi sebagai kelenjar terbesar sebagai penetral racun (Syaifuddin, 2006).

Gangguan fungsi hati dapat memicu peningkatan kadar SGOT dan SGPT karena dapat menyebabkan kadar SGOT dan SGPT terus meningkat, keadaan ini tidak hanya menunjukkan gangguan fungsi pada hati, tapi juga bisa menandakan gangguan fungsi pada organ tubuh lain.

2.3 Terapi Antiretroviral (ARV)

Prognosis infeksi HIV telah mengalami perbaikan secara dramatis setelah ditemukannya pengobatan terhadap orang yang terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan menggunakan obat anti-HIV yang dikenal dengan terapi antiretroviral (ARV). Standar pengobatan terdiri dari minimal kombinasi tiga obat yang menekan replikasi HIV. ARV memiliki potensi baik untuk mengurangi angka kematian dan morbiditas di antara orang yang terinfeksi HIV dan meningkatkan kualitas hidup mereka (WHO, 2014a).

Terapi antiretroviral (ARV) yang digunakan untuk menekan replikasi HIV harus digunakan seumur hidup. Enam bulan sejak memulai terapi ARV diharapkan terjadi perkembangan klinis yang baik karena merupakan masa yang kritis dan penting, bahkan terkadang terjadi toksisitas obat. Berbagai faktor mempengaruhi perbaikan klinis tersebut sehingga diperlukan adanya pemantauan pada pasien yang sudah mulai terapi ARV untuk menunjang keberhasilan terapi ini. Pemantauan tersebut meliputi pemantauan klinis, pemantauan laboratoris, pemantauan pemulihan jumlah CD4, dan pemantauan kematian dalam terapi ARV (Kementrian Kesehatan RI, 2011b).

2.3.1 Kelompok ARV

Kelompok ARV yang dikenal secara luas ada 4 kelompok yaitu :

1. *Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)*.

Mekanisme kerja NRTI sebagai inhibitor kompetitif dari enzim *reverse transcriptase*, semua golongan NRTI hanya sedikit memiliki gugus 3-hidroksil, sehingga penggabungan enzim ini pada proses perpanjangan gugus

DNA menghasilkan penghentian perpanjangan tersebut. Obat ini memblok replikasi HIV dan kemudian menghentikan proses infeksi terhadap sel baru, tapi hanya menghasilkan sedikit efek terhadap sel yang telah terinfeksi, NRTI menghambat polimerase seluler dan mitokondria DNA berbagai kinase seluler sehingga menghasilkan toksisitas.

2. *Nucleosid Reverse Transcriptase (NRT)*.

Mekanisme kerjanya berkompetensi dengan *deoxyadenosine triphosphate* untuk masuk dalam enzim *reverse transcriptase*, sehingga menghentikan perpanjangan gugus DNA.

3. *Non Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI)*.

Mekanisme kerjanya mengambat enzim *reverse transcriptase* dengan menginduksi perubahan konformasi yang menyebabkan inaktivasi enzim.

4. *Protease inhibitors (PI)*.

Mekanisme kerjanya menghambat aktivitas enzim *protease inhibitor* HIV.

2.3.2 Regimen ARV Lini Pertama

Tabel 2. Rekomendasi regimen lini pertama ART (Direktur Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011)

Regimen ART	Keterangan
AZT +3TC + NVP	Zudovudine + Lamivudine + Nevirapine
AZT + 3TC + EFV	Zudovudine + Lamivudine + Efavirenz
TDF + 3TC (atau FTC) + NV	Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Nevirapine
TDF +3TC (atau FTC) + EFV	Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Efavirenz

2.2.3 Mekanisme kerja

1. Golongan NRTI

Golongan ini bekerja dengan menghambat enzim Reverse Transcriptase dan merusak perpanjangan rantai DNA provirus (Sharer R dan Max B, 2000).

2. Golongan NNRTI

Golongan ini memiliki mekanisme kerja yang sama dengan obat dari golongan NRTI, namun ada cukup perbedaan dalam struktur molekul. NNRTI menghambat replikasi HIV dengan cara berikatan dengan sebuah saku non substrat hidrofobik spesifik dari transcriptase HIV tipe 1. Bagian perlekatan ini berbeda dengan sisi perlekatan NRTI tetapi dapat menghambat replikasi Virus. Sisi perlekatan NNRTI berada dekat dengan sisi katalitis *Reverse Transcriptase*, yaitu ikatan alosterik yang menginaktivasi *Reverse Transcriptase* HIV tipe 1 dengan merubah bentuk penyesuaian (Sharer R dan Max B, 2000).

3. Golongan PI

PI bekerja berdasarkan pada rangkaian asam amino dan pembelahan protein HIV. PI pada HIV berguna untuk mencegah pembelahan *gag* dan *gag-pol precursor* protein dalam sel yang terinfeksi secara akut dan kronis, menahan pematangan dan membloking aktivitas infeksi virion yang baru muncul. Aksi utama dari Protase Inhibitor-HIV adalah mencegah gelombang infeksi berikutnya (Flexner C, 1998).

2.4 Hati

Hati adalah sebuah kelenjar terbesar dan kompleks dalam tubuh yang berwarna merah kecoklatan dan mempunyai berbagai macam fungsi, termasuk perannya dalam membantu pencernaan makanan dan metabolisme zat gizi dalam sistem pencernaan (Guyton AC, hall, 2007)

Hati bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas cavitas abdominalis tepat di bawah diaphragma. Hati terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, pericardium, dan cor. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006).

Hati tersusun atas lobuli hepatis, *vena centralis* pada masing-masing lobulus bermuara ke *venae hepaticae*, ruangan antara lobulus-lobulus terdapat *canalis hepatis* yang berisi cabang-cabang *arteria hepatica*, *vena hepatis*, dan sebuah cabang *ductus choledoctus* (trias hepatis). Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui *sinusoid* dan dialirkan ke *vena centralis* (Sloane, 2004).

2.4.1 Fungsi Hati

Hati sangat penting untuk mempertahankan hidup dan berperan pada hampir setiap fungsi metabolik tubuh. Menurut Price A S, Wilson M N (2005) dan Aru W. Yaitu :

a. Fungsi pembentukan dan ekskresi empedu

Saluran empedu mengalirkan empedu sedangkan kandung empedu menyimpan dan mengeluarkan empedu ke dalam usus halus sesuai yang

dibutuhkan. Hati mengekskresi sekitar 1 liter empedu tiap hari. Unsur utama empedu adalah air (97%), elektrolit, garam empedu fosfolipid dan pigmen empedu. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus halus, oleh bakteri usus halus sebagian besar garam empedu direabsorpsi dalam ileum, mengalami resirkulasi hati, kemudian mengalami rekonjugasi dan resekreasi.

b. Fungsi metabolik

Hati memegang peranan penting pada metabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan juga memproduksi energi dan tenaga. Zat tersebut di atas dikirim melalui vena porta setelah diabsorpsi oleh usus. Monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam hati (glikogenesis). Depot glikogen mensuplai glukosa secara konstan ke darah (glikogenesis) untuk memenuhi kebutuhan tubuh, sebagian glukosa dimetabolisme dalam jaringan untuk menghasilkan panas atau tenaga (energi) dan sisanya diubah menjadi glikogen, disimpan dalam otot atau menjadi lemak yang disimpan dalam jaringan subkutan. Hati juga mampu mensintesis glukosa dari protein dan lemak (glukoneogenesis).

Peran hati pada metabolisme protein untuk hidup. Protein plasma, kecuali globulin gamma, disintesis oleh hati. Protein ini adalah albumin yang diperlukan untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid, fibrinogen dan faktor-faktor pembekuan yang lain.

Degradasi asam amino dimulai dari hati melalui proses diaminaasi (NH_2). Amonia (NH_3) yang dilepaskan kemudian disintesis menjadi urea dan

diekskresikan oleh ginjal. Fungsi metabolisme lainnya adalah metabolisme lemak, penimbunan vitamin, besi dan tembaga, serta konjugasi dan ekskresi steroid adrenal dan gonad.

c. Fungsi Pertahanan Tubuh

Fungsi pertahanan tubuh terdiri dari fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan, dimana fungsi detoksifikasi oleh enzim-enzim hati yang melakukan oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjugasi zat yang memungkinkan membahayakan dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Fungsi perlindungan dimana yang berperan penting adalah sel kuffer yang berfungsi sebagai sistem endotel yang berkemampuan memfagositosis dan juga menghasilkan immunoglobulin.

2.4.2 Metabolisme hati

Menurut Guyton dan Hall (2008), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu :

a. Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme Lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam aminodan membentuk senyawa lain dari asam amino.

2.5 Enzim Transminase

Transminase adalah sekelompok enzim yang merupakan kalisator dalam proses pemindahan gugus amino antara suatu asam alfa amino dengan suatu asam keto, yang berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler. Enzim yang sering digunakan dalam menilai penyakit hati adalah SGOT (*Glutamic Oxaliacetat Transminase*) dan SGPT (*Glutamat Pyruvic Trasminase*) (Husadha, 1996).

2.5.1 SGPT

SGPT adalah enzim yang spesifik untuk pemeriksaan hati, dimana pemeriksaan sgpt memberikan hasil yang signifikan terhadap adanya peningkatan penyakit hepatobillier di hati. Peningkatan SGPT juga berhubungan dengan kerusakan jantung, otot skeletal dan liver parenkim. SGPT secara normal ditemukan dalam hati dengan kadar yang rendah, tetapi ketika terdapat kerusakan atau penyakit hati maka pelepasan SGPT ke dalam darah bertambah, sehingga menyebabkan kadar SGPT meningkat. Enzim SGPT banyak disebabkan oleh indikasi kerusakan hati. Pemeriksaan SGPT dilakukan untuk identifikasi penyakit hati, terutama sirosis dan hepatitis yang disebabkan oleh alkohol, narkoba dan virus dimana kadar mengalami peningkatan mencapai nilai 200 sampai 4000 U/I. (Medicathery, 2007).

Prinsip pemeriksaan SGPT :

L-alanin + α ketoglutarat \leftrightarrow L-glutamat + pyruvat Pyruvat + NADH₂ menjadi laktat + NAD (Nicotinamid Adenine Dinucleotida) GPT mengkatalisis perubahan L-alanin menjadi laktat karena pengaruh LDH dan NADH₂ bersamaan dengan itu pula terjadi NAD.

Nilai normal kadar SGPT adalah < 40 U/L (BKPM)

2.5.2 SGOT

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) atau juga dinamakan AST (*Aspartat Aminotransferase*) merupakan enzim yang dijumpai dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Konsentrasi rendah dijumpai dalam darah, kecuali jika terjadi cedera seluler, kemudian dalam jumlah banyak dilepaskan ke dalam sirkulasi. Nilai normal dari AST/SGOT dalam serum yaitu 2-19 U/L. Kadar AST serum meninggi dapat ditemukan setelah terjadi infark miokardium akut dan kerusakan hati. Kadar AST serum akan kembali normal dalam 4 sampai 6 hari kemudian, jika tidak terjadi infark tambahan. Adanya kelainan faal hati apabila nilai SGOT lebih besar dari 2 sampai 3 kali batas atas nilai normal. Penyakit hati akan menyebabkan kadar serum meningkat 10 kali atau lebih, dan akan tetap demikian dalam waktu yang lama (J Lefever kee, 2007).

Nilai normal kadar SGOT < 40 U/L (BKPM).

2.5.3 SGOT dan SGPT berdasarkan lama menderita HIV

Kerusakan hati akan menyebabkan penyakit hati yang mengakibatkan kerusakan pada jaringan hati dan akan diganti dengan jaringan parut yang dapat

menghalangi aliran darah normal yang melalui hati sehingga akan mempengaruhi fungsi hati (Green, 2005).

Kerusakan hati terjadi karena virus atau bakteri yang menginfeksi manusia masuk ke aliran darah dan terbawa sampai ke hati. Di sini agen infeksi menetap dalam jangka waktu tidak menentu dan mengakibatkan peradangan dan terjadi kerusakan sel-sel hati (hal ini dapat dilihat pada pemeriksaan SGPT dan SGOT) (Baraderu, 2008).

Faktor lain yang menyebabkan kadar SGOT dan SGPT meningkat juga terjadi karena pengobatan ARV, efek samping dari pemberian ARV dapat dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan hepatotoksitas (*annisa, et all*).

2.1.5 Kondisi yang meningkatkan SGPT dan SGOT

Menurut Riswanto (2009) kondisi yang dapat meningkatkan SGPT dan SGOT dibedakan menjadi tiga, yaitu :

1. SGPT

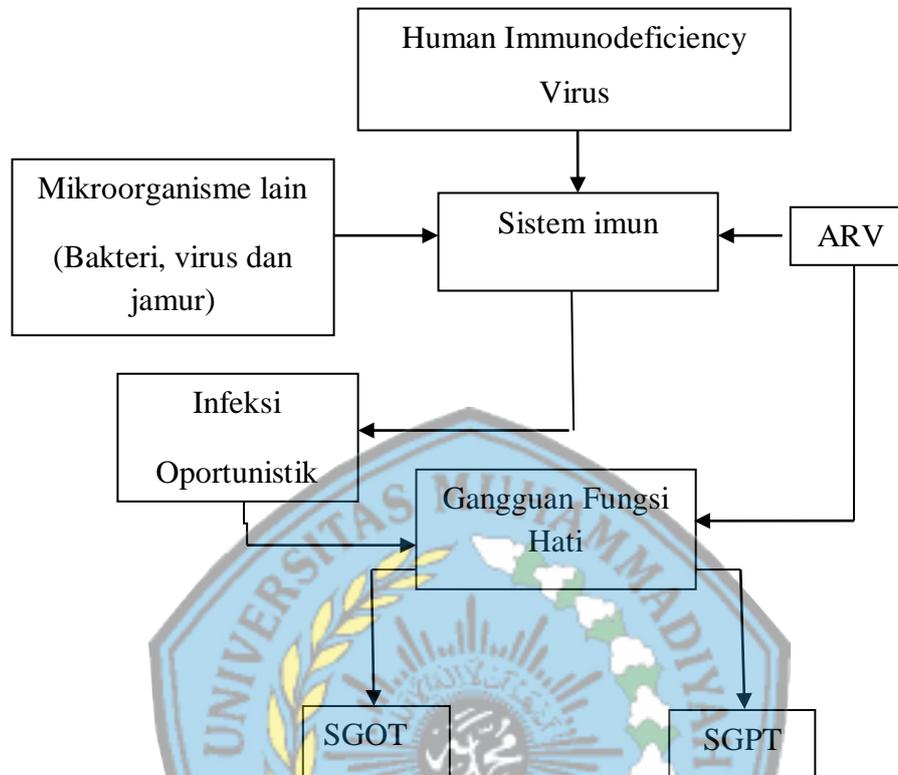
- a. Peningkatan SGPT > 20 kali normal : hepatitis viral akut, nekrosis hati (toksisitas obat atau kimia).
- b. Peningkatan 3-10 kali normal : infeksi monoklear, hepatitis kronis aktif, sumbatan empedu ekstra hepatic, sindrom reye dan infark miokard (SGOT>SGPT).
- c. Peningkatan 1-3 kali normal : pankreatitis, perlemakan hati, sirosis Laennec, sirosis biliaris.

2. SGOT

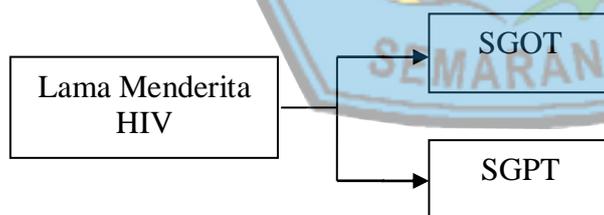
- a. Peningkatan tinggi (>5 kali nilai normal) : kerusakan hepatoseluler akut, infark miokard, kolaps sirkulasi, pankreatitis akut, mononukleosis infeksiosa.
- b. Peningkatan sedang (3-5 kali nilai normal) : obstruksi saluran empedu, aritmia jantung, gagal jantung kongestif, tumor hati (metastasis atau primer), distrophia muscularis.
- c. Peningkatan ringan (sampai 3 kali normal) : perikarditis, sirosis, infark paru, delirium tremens, cerebrovascular accident (CVA).



2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka konsep



2.8 Hipotesis

Ada hubungan antara lama menderita HIV dengan kadar SGOT dan SGPT.

