

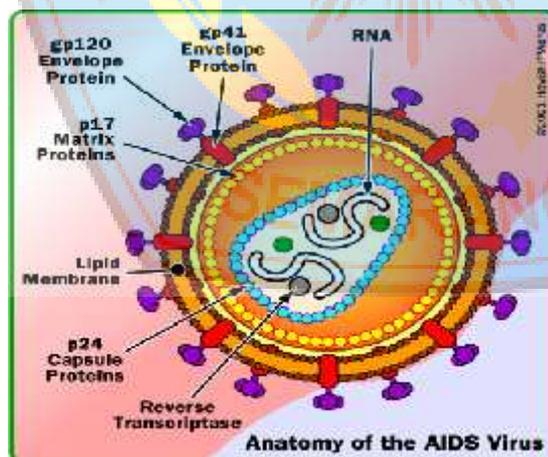
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. HIV/AIDS

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah sejenis virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia yaitu pada sel-sel darah putih yang bertugas menangkal infeksi. Infeksi virus dalam tubuh perlahan menurunkan jumlah dan kualitas sel-sel pertahanan tubuh terutama limfosit yang memiliki CD4 sebagai sebuah marker atau penanda yang berada di permukaan sel limfosit. Dengan berkurangnya jumlah CD4 dalam tubuh, maka sel-sel darah putih atau limfosit yang seharusnya berperan dalam mengatasi infeksi yang masuk ke tubuh manusia juga berkurang. Virus terdiri dari 2 grup, yaitu HIV-1 dan HIV-2 dan masing-masing mempunyai berbagai subtype. Masing-masing subtype secara evolusi cepat mengalami mutasi. HIV-1 merupakan grup yang paling banyak menimbulkan kelainan dan lebih ganas di seluruh dunia.^{13,14}



Gambar 2.1: struktur virus HIV-1

Pada orang dengan sistem kekebalan yang baik, jumlah CD4 berkisar antara 1400-1500. Sedangkan pada orang dengan sistem kekebalan yang

terganggu, jumlah CD4 semakin lama akan semakin menurun. Virus terdapat dalam cairan tubuh ODHA dan bila kontak dengan cairan tersebut, seseorang dapat terinfeksi HIV. Namun, virus tidak terbukti beresiko menularkan infeksi melalui saliva, air mata, cairan serebrospinal dan urin. Hal ini dikarenakan kadar virus HIV yang sangat rendah. HIV lebih banyak ditularkan melalui transfusi darah, injeksi dengan alat suntik yang terkontaminasi, penggunaan peralatan tindik yang tidak steril, penggunaan napza suntik, hubungan seksual, serta pada bayi yang dilahirkan oleh ibu HIV positif.^{13,15}

AIDS adalah singkatan dari Acquired Immuno Deficiency Syndrome.¹⁵

“Acquired” : tidak diturunkan dan dapat menularkan kepada orang lain

“Immune” : sistem kekebalan tubuh terhadap penyakit

“Deficiency” : berkurangnya kurang atau tidak cukup

“Syndrome” : kumpulan tanda dan gejala penyakit

AIDS merupakan kumpulan gejala atau sindroma berkurangnya pertahanan diri akibat menurunnya kekebalan tubuh yang disebabkan infeksi virus HIV. Virus tersebut pertama menyerang limfosit T-Helper dan makrofag yang mempunyai reseptor CD4 dalam tubuh. Padahal sel-sel tersebut memiliki peran penting dalam sistem imunitas manusia. AIDS melemahkan atau merusak sistem pertahanan tubuh, sehingga akhirnya berdatangan berbagai jenis penyakit lain.¹⁵

AIDS merupakan stadium akhir dalam spektrum infeksi HIV. Perjalanan penyakit dimulai saat terjadi penularan dan pasien terinfeksi. Manifestasi klinis timbul sedini mungkin dalam waktu 2-4 minggu setelah pajanan pada orang yang terinfeksi. Infeksi akuterjadi pada tahap serokonversi dari status antibodi negatif menjadi positif. Tes serologis positive biasanya terjadi setelah 4-12 minggu setelah terinfeksi. Biasanya beberapa orang mengalami gejala seperti mononukleosis infeksiosa dan gejala berupa malaise, demam, diare, limfadenopati, dan ruam makulopapular. Beberapa orang mengalami gejala yang lebih akut, seperti meningitis dan pneumonitis. Selama periode ini, dapat terdeteksi HIV dengan

kadar tinggi di darah perifer dan kadar limfosit CD4+ turun kemudian kembali ke kadar sedikit di bawah kadar semula.¹⁵

Beberapa minggu setelah fase infeksi akut, kemudian pasien masuk ke fase asimtomatik. Pada fase ini kadar limfosit CD4+ umumnya kembali mendekati normal, namun kadar limfosit CD4+ menurun secara bertahap. Virus maupun antibodi virus ditemukan di dalam darah pada fase ini. Virus tidak pernah masuk ke dalam periode laten walaupun fase infeksi klinisnya mungkin laten. Replikasi virus berlangsung di jaringan limfoid. Pada fase simtomatik jumlah sel CD4+ pasien biasanya telah turun di bawah 300 sel/ μ dan dapat dijumpai gejala-gejala yang menunjukkan immunosupresi. Gejala ini berlanjut sampai pasien memperlihatkan penyakit-penyakit terkait AIDS.¹⁷ Gejala – gejala penderita HIV/AIDS meliputi gejala mayor dan gejala minor¹⁸

Tabel 2.1 Gejala mayor dan gejala minor infeksi HIV/AIDS

Gejala Mayor		Gejala Minor	
Berat badan	menurun >10%	Batuk menetap >1 bulan	
dalam 1 bulan		Dermatitis generalisata	
Diare kronik	berlangsung >1 bulan	Herpes Zooster multi-segmental dan berulang	
Demam berkepanjangan	>1 bulan	Kandidiasis orofaringeal	
Penurunan kesadaran		Herpes simpleks kronis progresif	
Demensia/HIV ensefalopati		Limfadenopati generalisata	
		Infeksi jamur berulang pada alat kelamin wanita	
		Retinitis Cytomegalovirus	

WHO telah mengembangkan sistem stadium klinis berdasarkan kriteria klinis untuk menunjukkan kondisi klinis apakah pasien berada pada stadium 1,2,3, atau 4. Stadium klinis penting sebagai kriteria untuk memulai terapi ARV. Pasien dengan stadium 1 atau 2 biasanya tidak mempunyai gejala defisiensi kekebalan tubuh yang serius, sedangkan pada stadium 3 atau 4 biasanya memiliki penurunan kekebalan tubuh yang berat.¹⁵

Tabel 2.2. Stadium klinis HIV dewasa¹⁵

Stadium klinis 1 : Asimtomatik	Stadium klinis 2 : Sakit ringan	Stadium klinis 3 : Sakit sedang	Stadium klinis 4 : Sakit berat (AIDS)
Tidak ada gejala atau hanya : Limfadenopati generalisata persisten : Kelenjar multiple berukuran kecil tanpa rasa nyeri	<ul style="list-style-type: none"> a. Berat badan turun 5-10 % b. Luka pada sudut mulut (keilitis angularis) c. Dermatitis seroboik : lesi kulit bersisik pada batas antara wajah dan rambut serta sisi hidung d. Prurigo : Lesi kulit yang gatal pada lengan dan tungkai e. Herpes zooster : Papul disertai nyeri pada satu sisi tubuh, wajah atau ekstremitas f. ISPA berulang : Infeksi tenggorokan berulang, sinusitis atau infeksi telinga g. Ulkus pada mulut berulang 	<ul style="list-style-type: none"> a. Berat badan turun >10% b. Kandidiasis mulut : Bercak putih yang menutupi daerah di dalam mulut c. Oral hairy leukoplakia : garis vertikal putih di samping lidah, tidak nyeri, tidak hilang jika dikerok d. Lebih dari 1 bulan Diare : kadang-kadang intermitten Demam tanpa sebab yang jelas : Kadang-kadang intermitten e. Infeksi bakteri yang berat : pneumonia, piomiositis dan lain-lain f. TB paru g. HB < 8 g, Lekosit < 500, Trombosit < 50.000 h. Gingivitis / periodontitis ulseratif nekrotikan akut 	<ul style="list-style-type: none"> a. HIV wasting syndrome: sangat kurus disertai demam kronik dan atau diare kronik b. Kandidiasis esofagus : Nyeri hebat saat menelan c. Lebih dari 1 bulan : Ulserasi herpes simplek : Luka lebar dan nyeri kronik di genitalia dan atau anus d. Limfoma e. Sarkoma kaposi: lesi berwarna gelap (ungu) dikulit dan atau mulut, mata, paru, usus dan sering disertai edema f. Kanker serviks invasif g. Retinitis CMV h. Pneumonia pneumosisitis : pneumonia berat disertai sesak nafas dan batuk kering i. TB ekstra paru , contoh : pada tulang atau meningitis j. Meningitis kriptokokus : meningitis dengan atau tanpa kaku kuduk k. Abses otak Toksoplasmosis l. Ensefalopati HIV : (Gangguan neurologis yang tidak disebabkan oleh faktor lain, seringkali membaik dengan pengobatan ARV

Klasifikasi klinis yang disarankan oleh CDC, Amerika Serikat untuk remaja dan orang dewasa dibuat berdasarkan keadaan klinis yang berhubungan dengan infeksi HIV dan jumlah CD4.¹⁶

Tabel 2.3 Klasifikasi klinis dan CD4 pasien remaja dan orang dewasa menurut CDC

CD4		Kategori Klinis		
Total	%	A (Asimptomatik, Infeksi akut)	B (simptomatik)	C
>500	>29 %	A1	B1	C1
200-499	14-28 %	A2	B2	C2
<200	<14%	A3	B3	C3

Kategori klinis A meliputi infeksi HIV tanpa gejala (asimptomatik), Limfadenopati generalisata yang menetap (Persistent Generalized Lymphadenopathy/PGL) infeksi HIV akut primer dengan penyakit penyerta atau adanya riwayat infeksi akut.¹⁶

Kategori klinis B terdiri atas kondisi dengan gejala (simptomatis) pada remaja atau orang dewasa yang terinfeksi HIV dan tidak termasuk dalam kategori C dan memenuhi paling kurang satu dari beberapa kriteria tersebut :¹⁶

- a) Keadaan yang dihubungkan dengan infeksi HIV atau adanya kerusakan kekebalan yang diperantarakan sel (cell mediated immunity) atau
- b) Kondisi yang dianggap oleh dokter telah memerlukan penanganan klinis atau membutuhkan penatalaksanaan akibat komplikasi infeksi HIV.

Contoh berikut adalah termasuk dalam kategori tersebut akan tetapi tidak terbatas pada contoh ini saja :¹⁶

- 1) Angiomatosis basilari
- 2) Kandidiasis orofaringeal
- 3) Kandidiasis vulvovaginal
- 4) Displasia leher rahim
- 5) Demam 38,5 derajat C atau diare lebih dari satu bulan
- 6) Oral Hairy Leukoplakia

- 7) Herpes Zooster
- 8) Purpura idiopatik trombositopenik
- 9) Listeriosis
- 10) Penyakit radang panggul
- 11) Neuropati perifer

Kategori klinis C meliputi gejala yang ditemukan pada pasien AIDS misalnya:¹⁶

- 1) Kandidiasis bronki, trakea, paru
- 2) Kandidiasis esofagus
- 3) Kanker leher rahim invasif
- 4) Coccidiomycosis menyebar atau di paru
- 5) Kriptokokosis di luar paru
- 6) Retinitis virus sitomegalo
- 7) Ensefalopati yang berhubungan dengan HIV
- 8) Herpes simplek dan ulkus kronis lebih sebulan lamanya
- 9) Bronkitis, esofagitis atau pneumonia
- 10) Histoplasmosis menyebar atau di luar paru
- 11) Isosporiasi intestinal kronis lebih sebulan lamanya
- 12) Sarkoma kaposi
- 13) Limfoma burkitt (atau istilah lain untuk menunjukkan lesi yang mirip)
- 14) Limfoma imunoblastik
- 15) Limfoma primer di otak
- 16) Mycobacterium Avium Complex (MAC) atau M. Kansasii tersebar atau di luar paru
- 17) M. Tuberculosis dimana saja (paru atau luar paru)
- 18) Mycobacterium jenis lain atau jenis yang tidak dikenal tersebar atau di luar paru
- 19) Pneumonia Pneumocystis carinii
- 20) Pneumonia yang berulang
- 21) Leukoensefalopati Multifokal Progresif

22) Septikemia salmonella yang berulang

23) Toksoplasmosis di otak

Penatalaksanaan ODHA terdiri dari beberapa jenis, yaitu pengobatan untuk menekan replikasi HIV dengan obat anti retroviral (ARV), pengobatan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi dan kanker yang menyertai infeksi HIV/AIDS seperti jamur, tuberkulosis, hepatitis, sarkoma kaposi, limfoma, kanker serviks, dan pengobatan suportif, yaitu makanan yang mempunyai nilai gizi lebih baik dan pengobatan pendukung lain seperti dukungan psikososial dan dukungan agama serta tidur yang cukup dan menjaga kebersihan.¹⁷

a. Pemberian obat Anti retroviral

Pemberian ARV bertujuan untuk menekan replikasi virus secara maksimal dan terus-menerus, yang akan berakibat langsung ataupun tidak langsung pada pemulihan dan atau memelihara fungsi kekebalan tubuh, perbaikan kualitas hidup penderita HIV, penurunan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan HIV, pengurangan laju penularan HIV di masyarakat.¹⁹

Saat Memulai Terapi ARV

Sebelum memulai terapi antiretroviral perlu dilakukan pemeriksaan jumlah CD4 (bilatersedia) dan penentuan stadium klinis infeksi HIV-nya. Hal tersebut bertujuan untuk menentukan apakah penderita sudah memenuhi syarat terapi antiretroviral atau belum.¹⁹

Rekomendasi cara memulai terapi ARV pada ODHA dewasa yaitu: ¹⁹

- 1) Bila tidak tersedia pemeriksaan CD4, maka penentuan mulai terapi ARV adalah didasarkan pada penilaian klinis
- 2) Bila tersedia pemeriksaan CD4 direkomendasikan untuk mulai terapi ARV pada semua pasien dengan jumlah CD4 <350 sel/mm³ tanpa memandang stadium klinisnya
- 3) Terapi ARV juga dianjurkan pada semua pasien dengan TB aktif, ibu hamil dan infeksi Hepatitis B tanpa memandang jumlah CD4

Tabel 2.4. Stadium klinis HIV yang direkomendasikan untuk mendapatkan terapi ARV¹⁷

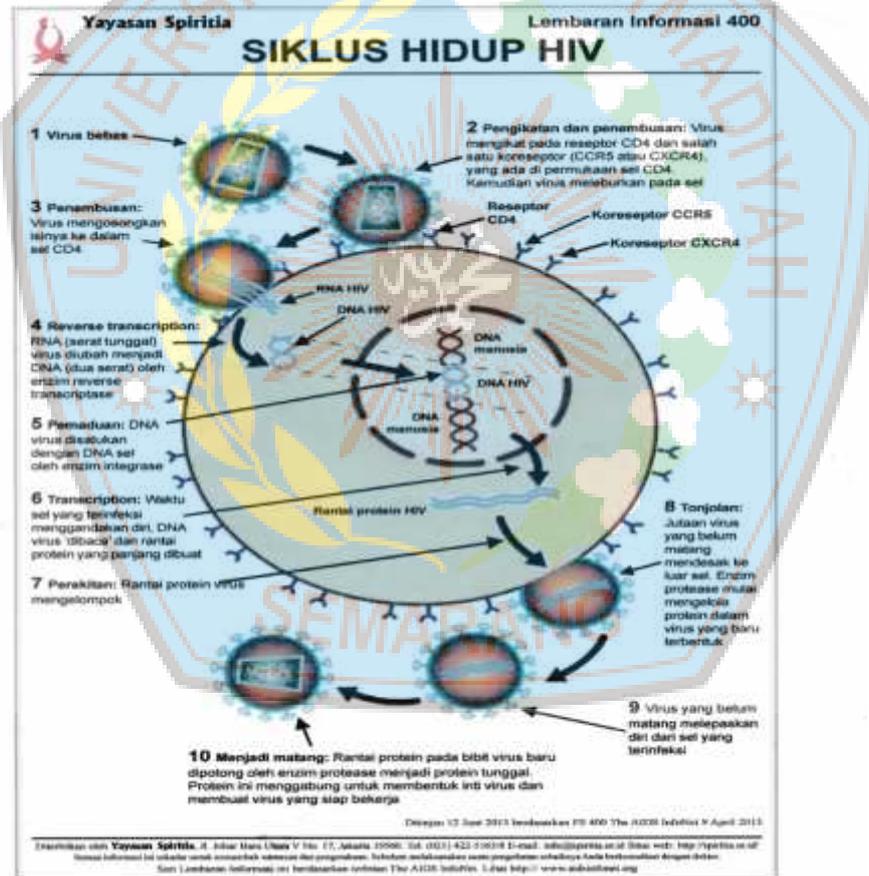
Target Populasi	Stadium Klinis	Jumlah CD4	Rekomendasi
ODHA dewasa	Stadium klinis 1 dan 2	> 350 sel/mm ³	Belum mulai terapi. Monitor gejala klinis dan jumlah sel CD4 setiap 6 - 12 bulan
		< 350 sel/mm ³	Mulai terapi
Pasien dengan koinfeksi TB	Apapun stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Pasien dengan koinfeksi hepatitis B kronik aktif	Apapun stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Ibu hamil	Apapun stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi

Informasi yang diberikan untuk memulai ARV :¹⁷

- 1) Obat harus diminum seumur hidup. Jika berhenti minum obat, akan menjadi sakit lagi
- 2) Obat tidak menyembuhkan HIV tetapi hanya menekan replikasi virus
- 3) Obat tidak dapat mencegah penularan HIV ke orang lain, sehingga pasien harus tetap melakukansex yang aman dan tidak menggunakan jarum suntik yang terinfeksi secara bergantian
- 4) Jika lupa minum obat lebih dari 3x dalam sebulan virus cepat menjadi resistensehingga obat tidak efektif lagi
- 5) Obat harus diminum sesuai dengan aturan minum obat
- 6) Jika lupa atau terlambat minum obat kurang dari 3 jam, minum obat saat itu juga
- 7) Bila lebih dari 3 jam maka jangan minum dosis ganda pada pemberian berikutnya,minum obat yang berikutnya tetap 1 dosis
- 8) Jika mual obat diminum bersama makanan
- 9) Jika diare tetaplah makan dan minum
- 10) Keuntungan ARV : memperpanjang hidup dan meningkatkan kualitas hidup

- 11) Kemungkinan terdapat efek samping dan interaksi obat
- 12) Pentingnya membuka status HIV kepada orang tertentu
- 13) Pentingnya pemeriksaan HIV bagi pasangan dan anak
- 14) Harus menerapkan pola hidup sehat

Selama mendapat ART , harus dilakukan penilaian klinis dan laboratorium yaitu dengan monitoring respon ARV yang bertujuan untuk mencari tanda atau gejala toksisitas ARV, mencari infeksi oportunistik atau penyakit penyerta lain, menilai kepatuhan berobat dan melihat respons terhadap terapi.¹⁹



Gambar 2.2. Siklus hidup HIV

Siklus Hidup HIV²⁰

- 1) Virus bebas beredar dalam aliran darah
- 2) HIV mengikatkan diri pada sel
- 3) HIV menembus sel dan mengosongkan isinya dalam sel
- 4) Kode genetik HIV diubah dari bentuk RNA menjadi bentuk DNA dengan bantuan oleh enzim reverse transcriptase
- 5) DNA HIV dipadukan dengan DNA sel dengan bantuan oleh enzim integrase. Dengan pepaduan ini, sel tersebut menjadi terinfeksi HIV.
- 6) Waktu sel yang terinfeksi menggandakan diri, DNA HIV diaktifkan, dan membuat bahan baku untuk virus baru
- 7) Semua bahan yang dibutuhkan untuk membuat virus baru dikumpulkan
- 8) Virus yang belum matang mendesak keluar sel yang terinfeksi dengan proses yang disebut 'budding (tonjolan)'
- 9) Jutaan virus yang belum matang dilepaskan dari sel yang terinfeksi
- 10) Virus baru menjadi matang: bahan bakunya dipotong oleh enzim protease dan dirakit menjadi virus yang siap bekerja

ARV yang Disetujui di AS²⁰

Setiap tipe atau golongan ARV menyerang HIV dengan cara berbeda. Saat ini ada lima golongan obat disetujui di AS.

Golongan obat anti-HIV pertama adalah:²⁰

- 1) Nucleoside reverse transcriptase inhibitor atau NRTI, juga disebut analog nukleosida. Obat golongan ini menghambat langkah keempat di atas, yaitu perubahan bahan genetik HIV dari bentuk RNA menjadi bentuk DNA yang dibutuhkan dalam langkah berikut. Obat dalam golongan ini yang disetujui di AS dan masih dibuat adalah 3TC (lamivudin), Abacavir (ABC), AZT (ZDV, zidovudin), d4T (stavudin), ddI (didanosin), Emtricitabin (FTC), Tenofovir (TDF), dan analog nukleotida)

- 2) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor atau NNRTI menghambat langkah yang sama dalam siklus hidup HIV, tetapi dengan cara lain. Lima NNRTI disetujui di AS yaitu Delavirdin (DLV), Efavirenz (EFV), Etravirin (ETV), Nevirapin (NVP), dan Rilpivirin (RPV)
- 3) Protease inhibitor (PI) menghambat langkah kesepuluh, dengan bahan virus baru dipotong sesuai untuk membuat virus baru.
Sembilan PI disetujui dan masih dibuat di AS adalah Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) dan Tipranavir (TPV)
- 4) Entry inhibitor mencegah pengikatan dan pemasukan HIV pada sel dengan menghambat langkah kedua dari siklus hidupnya. Dua obat golongan ini sudah disetujui di AS yaitu Enfuvirtid (T-20) dan Maraviroc (MVC)
- 5) Integrase inhibitor (INI). Obat golongan ini mencegah pemaduan kode genetik HIV dengan kode genetik sel dengan menghambat langkah kelima dari siklus hidupnya. Sudah tersedia tiga obat INI yaitu Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EGV) dan Raltegravir (RGV). Namun elvitegravir hanya disetujui sebagai kandungan dalam Stribild, pil kombinasi dengan cobicistat, emtricitabine dan tenofovir.

Tabel 2.5. Dosis Antiretroviral untuk ODHA dewasa²¹

Golongan/ nama obat	Dosis
Nucleoside RTI	
Abacavir (ABC)	300 mg setiap 12 jam 400 mg sekali sehari
Didanosine (ddI)	(250 mg sekali sehari if <60kg) (250 mg sekali sehari bila diberikan bersama TDF)
Lamivudine (3TC)	150 mg setiap 12 jam atau 300 mg sekali sehari
Stavudine (d4T)	40 mg setiap 12 jam (30 mg setiap 12 jam bila BB < 60kg)
Zidovudine (ZDV atau AZT)	300 mg setiap 12 jam
Nucleotide RTI	
Tenofovir (TDF)	300 mg sekali sehari, (catatan : interaksi obat dengan ddI perlu mengurangi dosis ddI)
Non-nucleoside RTIs	
Efavirenz (EFV)	600 mg sekali sehari
Nevirapine (NVP)	200 mg sekali sehari selama 14 hari, kemudian 20 mg setiap 12 jam
Protease inhibitor	
Indinavir / ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg setiap 12 jam
Lopinavir / ritonavir (LPV/r)	400 mg/ 100 mg setiap 12 jam, (533 mg/ 133 mg setiap 12 jam bila dikombinasikan dengan EFV atau NVP)
Nelfinavir (NFV)	1250 mg setiap 12 jam
Saquinavir / ritonavir (SQV/r)	1000 mg/100 mg setiap 12 jam atau 1600 mg/200 mg sekali sehari
Ritonavir (RTV/r)	Capsule 100 mg, larutan oral 400 mg/5 ml

Efikasi virologis, toksisitas, biaya, frekuensi dosis dan kepatuhan, potensi interaksi obat, hasil tes resistensi, dan kondisi komorbid bergantung pada pemilihan regimen terapi.⁷

Anjuran pemilihan obat ARV Lini Pertama

Paduan yang ditetapkan oleh pemerintah untuk lini pertama adalah:⁷

2 NRTI + 1 NNRTI

Mulai terapi antiretroviral dengan salah satu dari paduan di bawah ini:⁷

Tabel 2.6. Anjuran pemilihan ARV oleh pemerintah untuk lini pertama

AZT + 3TC + NVP	(Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine)	ATAU
AZT + 3TC + EFV	(Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz)	ATAU
TDF + 3TC (atau FTC) + NVP	(Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Nevirapine)	ATAU
TDF + 3TC (atau FTC) + EFV	(Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Efavirenz)	

Regimen Lini Pertama digunakan untuk ODHA yang belum mendapat terapi ARV sebelumnya (*treatment-naïve*) ialah:⁷

Tabel 2.7. Regimen lini pertama odha yang belum mendapat ART

Populasi Target	Rekomendasi	Catatan
Dewasa dan Remaja	AZT/Zidovudin atau TDF/Tenofovir + 3TC/Lamivudin atau FTC/Emtrisitabin + EFV/Efavirenz atau NVP/Nevirapin	Gunakan <i>fixed dose</i>
Ibu Hamil	AZT + 3TC + EFV atau NVP	EFV tidak boleh pada trimester pertama.
Koinfeksi HIV/TB	AZT atau TDF + 3TC atau FTC + EFV	Mulai ARV setelah 6 minggu terapi TB.
Koinfeksi HIV/HBV	TDF + 3TC atau FTC + EFV atau NVP	Diperlukan 2 terapi ARV yang memiliki aktivitas anti-HBV

Regimen Lini Ke-2.

Rekomendasi Regimen lini 2 adalah 2 NRTI + *boosted*-PI (bPI). Regimen lini kedua yang disediakan oleh Pemerintah Indonesia dan disediakan secara gratis oleh pemerintah ialah TDF/AZT + 3TC + Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV). Obat lini ke 2 hanya disediakan dalam jumlah terbatas di sarana rujukan dengan dokter spesialis terlatih, mengingat beberapa ODHA mungkin tidak dapat mentoleransi atau gagal pada pengobatan lini pertama. Sebelum beranjak dari lini pertama ke lini kedua, perbaikan kepatuhan harus dilakukan terlebih dahulu, barulah setelah itu cek ulang VL (Viral Load) dan kriteria lainnya.^{7,20}

Penggunaan hanya satu jenis ARV (monoterapi) tidak dianjurkan, karena virus akan mudah mengembangkan resistensi terhadapnya. Hal ini terjadi akibat adanya mutan yang kebal terhadap obat. Mutan adalah jenis yang berbeda dengan aslinya sebagian dari bibit HIV baru pada waktu HIV menggandakan diri. Kebanyakan mutan langsung mati, tetapi beberapa di antaranya terus menggandakan diri, walaupun tetap memakai ART. Tetapi jika dua jenis obat dipakai, virus mutan harus unggul terhadap dua obat ini sekaligus. Jika tiga jenis obat dipakai, kemungkinan munculnya mutan yang dapat sekaligus unggul terhadap semuanya sangat kecil. Penggunaan kombinasi tiga jenis ARV berarti membutuhkan jauh lebih lama untuk mengembangkan resistansi.¹⁹

b. Kegagalan terapi ARV

Kegagalan terapi kemungkinan dapat terjadi apabila setelah memulai terapi ARV dengan kepatuhan yang tinggi dan tidak terjadi respon terapi yang diharapkan.⁷

Tabel 2.8. Kegagalan terapi ARV^{7,22,23}

Kegagalan Terapi	Kriteria	Keterangan
Kegagalan klinis	a. Terapi ARV telah berjalan selama minimal 6 bulan. b. Kepatuhan pasien: 80% < N < 95% c. Ada interaksi obat yang menyebabkan penurunan kadar ARV darah d. PPE atau Prurigo timbul kembali e. Penurunan Hb > 1g/dL	Selalu evaluasi kemungkinan adanya interaksi obat. Kriteria yang harus ada adalah (a), (b), dan (c).
Kegagalan imunologis	a. Penurunan CD4 kembali seperti awal sebelum pengobatan ATAU b. Penurunan sebesar 50% dari nilai CD4 tertinggi yang pernah dicapai ATAU c. Jumlah CD4 tetap < 100 sel/mm ³ setelah satu tahun pengobatan dengan ARV	WHO menyatakan bahwa jumlah CD4 bukan merupakan prediktor yang baik dalam menentukan kegagalan pengobatan. Sekitar 8-40% pasien yang memiliki kegagalan imunologis, terbukti masih dalam kondisi <i>virological suppression</i> dan tidak memerlukan perpindahan ke lini ke-2. Kriteria (a) hanya bisa dipakai jika ada data mengenai kriteria (b).
Kegagalan virologis	a. Pasien telah terapi ARV minimal 6 bulan b. Pemeriksaan Viral Load diulang setelah 4-8 minggu c. Viral Load > 5000 kopi/ml	Viral Load dapat digunakan sebagai prediktor kepatuhan minum obat. Viral Load diharapkan menjadi <i>undetectable</i> (< 50 kopi/ml) dalam waktu 6 bulan pengobatan.

c. Kepatuhan dalam menjalani terapi ARV

Kepatuhan atau adherence pada terapi adalah sesuatu keadaan dimana pasien bukan hanya karena mematuhi perintah dokter, namun mematuhi pengobatannya atas dasar kesadaran sendiri. Dengan adanya kesadaran diri, diharapkan akan lebih meningkatkan tingkat kepatuhan minum obat. Adherence atau kepatuhan harus selalu dipantau dan dievaluasi secara teratur pada setiap kunjungan. Ada beberapa hal yang menyebabkan kegagalan terapi, misalnya masalah kepatuhan, tolerabilitas, farmakokinetik yang kurang, potensi obat yang suboptimal, resistensi obat, ataupun transmisi virus yang telah resisten.⁷

Kegagalan terapi ARV sering diakibatkan oleh ketidakpatuhan pasien mengkonsumsi ARV. Karena untuk mencapai supresi virologis yang baik diperlukan tingkat kepatuhan terapi ARV yang sangat tinggi dan resiko kegagalan terapi timbul jika pasien sering lupa minum obat. Sehingga dibutuhkan kerjasama yang baik antara tenaga kesehatan dengan pasien serta komunikasi dan suasana pengobatan yang konstruktif akan membantu pasien untuk patuh minum obat. Konseling kepatuhan atau konseling adherence harus dilakukan setiap kali akan memulai program pengobatan ARV yang dilakukan oleh perawat atau konselor yang sudah terlatih.⁷

Kepatuhan dapat dinilai dari laporan pasien sendiri, yaitu dengan menghitung sisa obat yang ada dan laporan dari keluarga atau pendamping yang membantu pengobatan. Konseling kepatuhan dilakukan pada setiap kunjungan dan dilakukan secara terus menerus dan berulang kali dan perlu dilakukan tanpa membuat pasien merasa bosan.⁷

Adherence ART²⁴

Berdasarkan menghitung tablet dan laporan sendiri oleh pasien sejak kunjungan terakhir dalam periode 30 hari.

- 1) < 3 tablet yg lupa: >95% adherence
- 2) 3- 12 tablet yg lupa: 80-95% adherence
- 3) > 12 tablet yg lupa: <80% adherence

Kriteria kepatuhan berobat ARV adalah ketepatan waktu minum, dosis yang benar, minum seumur hidup, dan dianggap patuh apabila dosis yang diminum > 95%. Faktor-faktor yang mempengaruhi atau faktor prediksi kepatuhan dapat didukung oleh fasilitas layanan kesehatan, paduan terapi ARV, karakteristik penyakit penyerta dan hubungan pasien-tenaga kesehatan.^{7, 19}

d. IRISH (Immune Reconstruction Syndrome)

IRISH atau Sindrom Pulih Imun (SPI) merupakan perburukan kondisi klinis sebagai akibat respons inflamasi berlebihan pada saat pemulihan respon imun setelah pemberian terapi antiretroviral dan manifestasi tersering pada umumnya berupa inflamasi dari penyakit infeksi. Faktor risiko SPI adalah jumlah CD4 yang rendah saat memulai terapi ARV, jumlah virus RNA HIV yang tinggi saat memulai terapi ARV, banyak dan beratnya infeksi oportunistik, penurunan jumlah virus RNA HIV yang cepat selama terapi ARV, belum pernah terapi ARV saat diagnosis infeksi oportunistik, dan pendeknya jarak waktu antara memulai terapi infeksi oportunistik dan memulai terapi ARV.⁷

International Network Study of HIV-associated IRIS (INSHI) membuat konsensus untuk kriteria diagnosis sindrom pulih imun sebagai berikut :⁷

- 1) Menunjukkan respons terhadap terapi ARV dengan mendapat terapi ARV dan penurunan viral load > 1 log kopi/ml (jika tersedia)
- 2) Perburukan gejala klinis infeksi atau timbul reaksi inflamasi yang terkait dengan inisiasi terapi ARV
- 3) Gejala klinis tersebut bukan disebabkan oleh gejala klinis dari infeksi yang diketahui sebelumnya yang telah berhasil disembuhkan (Expected clinical course of a previously recognized and successfully treated infection), efek samping obat atau toksisitas, kegagalan terapi, ketidakpatuhan menggunakan ARV

2. Tuberkulosis

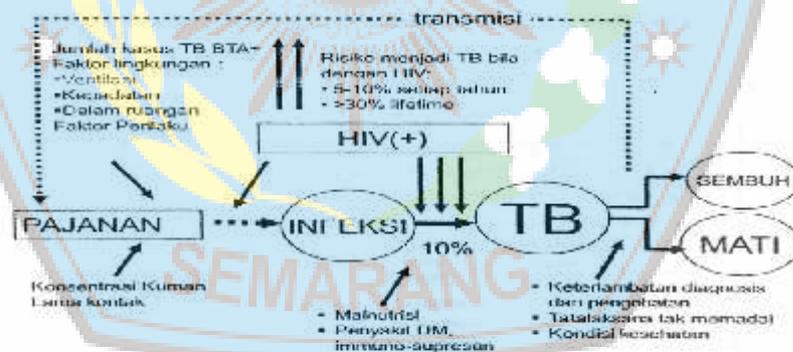
Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menular secara langsung melalui droplet. Pasien TB dapat mengeluarkan kuman TB dalam bentuk droplet yang infeksius dengan ukuran diameter droplet sekitar 1-5 mikron ke udara pada waktu pasien TB tersebut batuk (sekitar 3000 droplet) dan bersin (sekitar 1 juta droplet). Droplet tersebut dengan cepat menjadi kering dan menjadi partikel yang sangat halus di udara. Pada umumnya droplet yang infeksius ini dapat bertahan beberapa jam sampai dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Dalam keadaan gelap dan lembab kuman TB dalam droplet dapat hidup lebih lama sedangkan jika terkena sinar matahari langsung (sinar ultra violet) kuman akan cepat mati.¹⁵

Penyebab utama meningkatnya beban masalah TB antara lain :¹⁵

- a. Kemiskinan pada berbagai kelompok masyarakat seperti pada negara-negara yang sedang berkembang
- b. Kegagalan program TB selama ini. Hal ini diakibatkan oleh :
 - 1) Tidak memadainya komitmen politik dan pendanaan
 - 2) Tidak memadainya organisasi pelayanan TB (kurang terakses oleh masyarakat, penemuan kasus/diagnosis yang tidak standar, obat tidak terjamin penyediaannya, tidak dilakukan pemantauan, pencatatan dan pelaporan yang standar dan sebagainya).
 - 3) Tidak memadainya tata laksana kasus (diagnosis dan panduan obat yang tidak standar, gagal menyembuhkan kasus yang telah didiagnosis).
 - 4) Salah persepsi terhadap manfaat dan efektifitas *Bacillus Calmette Guerin* (BCG).
 - 5) Infrastruktur kesehatan yang buruk pada negara-negara yang mengalami krisis ekonomi atau pergolakan masyarakat.
- c. Perubahan demografik karena meningkatnya penduduk dunia dan perubahan-perubahan struktur umur kependudukan

d. Dampak pandemi HIV

Seseorang akan terinfeksi kuman TB apabila menghirup droplet yang mengandung kuman TB yang masih hidup dan kuman tersebut mencapai alveoli paru. Sekali kuman ini akan ditangkap makrofag dan selanjutnya dapat tersebar ke seluruh tubuh. Orang yang terinfeksi kuman TB dapat menjadi sakit TB bila kondisi daya tahan tubuhnya menurun. Sebagian dari kuman TB akan tetap tinggal di dormant dan tetap hidup sampai bertahun-tahun dalam tubuh manusia. Hal ini dikenal dengan infeksi TB laten. Seseorang dengan infeksi TB laten tidak mempunyai gejala TB aktif dan tidak menular. Ada beberapa faktor yang dapat menurunkan daya tahan tubuh sehingga yang bernagkutan mudah berkembang menjadi TB aktif, misalnya: malnutrisi, kondisi yang menurunkan sistem imunitas (infeksi HIV, diabetes, penggunaan kortikosteroid atau obat-obat immunosupresif lain dalam jangka panjang). Sekitar 60% ODHA yang terinfeksi dengan kuman TB akan menjadi sakit TB selama hidupnya. Pada orang dengan HIV negatif, risiko jauh lebih rendah yaitu hanya 10%.⁴



Gambar 1. Faktor Risiko Kejadian TB

Gambar 2.3. Faktor risiko kejadian TB

3. Infeksi Oportunistik Tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS

Tuberkulosis merupakan salah satu infeksi oportunistik utama yang ditemui pada penderita HIV/AIDS yang akan mengakibatkan interaksi diantara keduanya. Penurunan jumlah CD4 oleh HIV maka juga akan terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh untuk mencegah berbagai infeksi lain,

termasuk infeksi Mycobacterium Tuberculosis. ODHA mempunyai risiko sepuluh kali lebih besar menderita TB dibanding orang yang tidak terinfeksi HIV karena Infeksi HIV tidak hanya meningkatkan risiko koinfeksi TB, tetapi juga membuka peluang progresifnya TB laten. Potensi mengalami TB aktif pada pasien dengan HIV adalah 40% sedangkan pasien tanpa HIV 5%, dan risiko terjadinya reaktivasi infeksi TB adalah 2,5-15% setiap tahun pada penderita HIV dan 0,1% pada pasien tanpa HIV.⁴

Tuberkulosis dapat mempercepat progresivitas infeksi HIV ke AIDS karena disebabkan oleh supresi imun yang terjadi oleh karena infeksi TB itu sendiri. Komponen LAM pada dinding mikobakterium mempunyai kemampuan untuk menekan proliferasi limfosit T, menghambat aktivasi makrofag, dan netralisasi pengaruh toksis radikal bebas. Menurunnya status imun dan status nutrisi akibat Mycobacterium tuberculosis menyebabkan TB dapat mempercepat perjalanan infeksi HIV menuju AIDS. Sitokin –sitokin pro inflamasi yang disekresi oleh makrofag dapat menginduksi aktivasi NfKB (Nuclear factor Kappa B) yang mengakibatkan aktivasi provirus yang semula tenang pada fase laten, serta dapat mempercepat replikasi HIV. Angka mortalitas pada koinfeksi TB-HIV kurang lebih empat kali lebih besar daripada pasien yang hanya mengalami TB saja.⁴

Diagnosis TB pada pasien dengan level CD4 yang sudah diketahui. Pemeriksaan minimal yang perlu dilakukan untuk memastikan diagnosis TB paru adalah pemeriksaan BTA dahak, foto toraks dan jika memungkinkan dilakukan pemeriksaan CD4. Gambaran penderita TB-HIV dapat dilihat pada tabel di bawah ini.²⁵

Tabel 2.9. Manifestasi Klinis TB pada pasien HIV²⁵

	Infeksi dini (CD4>200/mm3)	Infeksi lanjut (CD4<200/mm3)
Dahak mikroskopis	Sering positif	Sering negative
TB ekstraparu	Jarang	Umum/banyak
Mikobakterimia	Tidak ada	Ada
Tuberkulin	Positif	Negatif
Foto toraks	Reaktivasi Tb, kavitas di puncak	Tipikal primer TB milier/interstisial
Adenopati hilus/mediastinum	Tidak ada	Ada
Efusi pleura	Tidak ada	Ada

Tatalaksana

Prinsip pengobatan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) pada TB-HIV pada dasarnya sama dengan pengobatan TB tanpa HIV/AIDS, yaitu kombinasi beberapa jenis obat dengan dosis dan waktu yang tepat. Terapi dengan Anti Retro Viral (ARV) dapat menurunkan laju sampai sebesar 90% pada tingkat individu dan sebesar 60% pada tingkat populasi, selain itu mampu menurunkan rekurensi TB sebesar 50%. Apabila pasien HIV dengan infeksi oportunistik tuberkulosis yang tidak mendapatkan respon pengobatan, harus dipikirkan adanya resistensi atau malabsorpsi obat sehingga dosis yang diterima tidak cukup untuk terapi.²⁶

Strategi WHO Konsep The Three I's untuk TB/HIV²⁵

- a. IPT (*Isoniazid Preventif Treatment*) jika ada indikasi
- b. ICF (*Intensified Case Finding*) untuk menemukan kasus TB aktif
- c. IC (*Infection Control*) untuk mencegah dan pengendalian infeksi TB di tempat pelayanan kesehatan

Pada pemeriksaan HIV penderita TB yang memberikan hasil positif, rekomendasi penggunaan terapi ARV adalah:^{7,26}

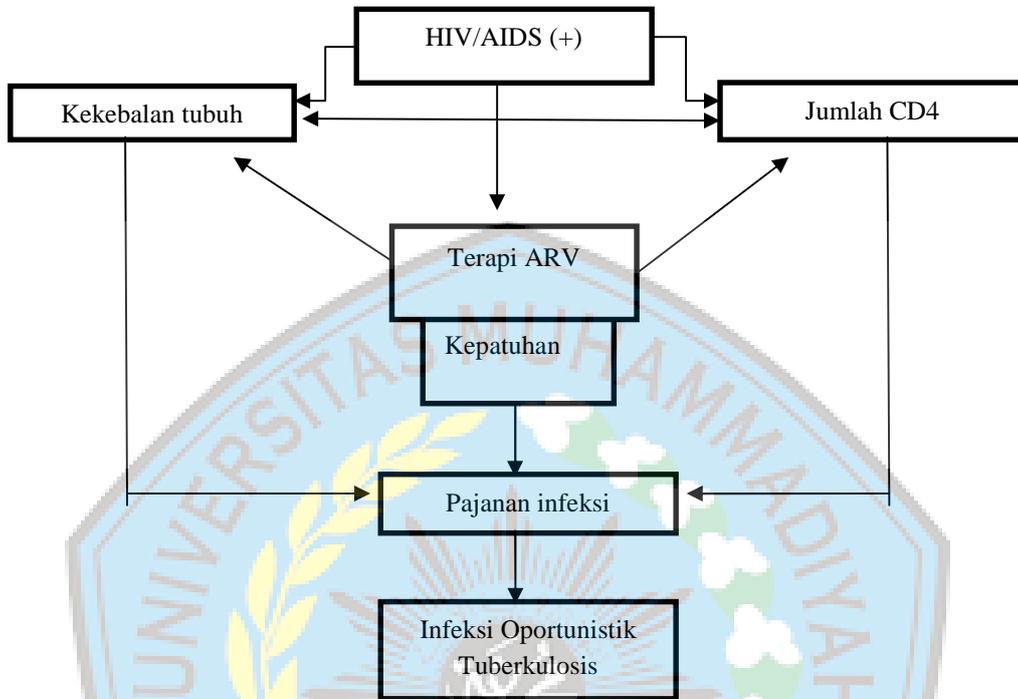
- a. Mulai terapi ARV sesegera mungkin setelah terapi TB dapat ditoleransi. Secepatnya 2 minggu dan tidak lebih dari 8 minggu, berapapun jumlah CD4
- b. Gunakan EFV sebagai pilihan NNRTI pada pasien yang memulai terapi ARV selama dalam terapi TB. Rifampisin dapat menurunkan kadar nelfinavir dan nevirapin. Obat yang dapat digunakan AZT atau TDF + 3TC + EFV. Setelah OAT selesai, EFV dapat diganti dengan NVP

Tabel 2.10. Panduan Pengobatan ARV pada ODHA yang kemudian muncul TB aktif^{7,26}

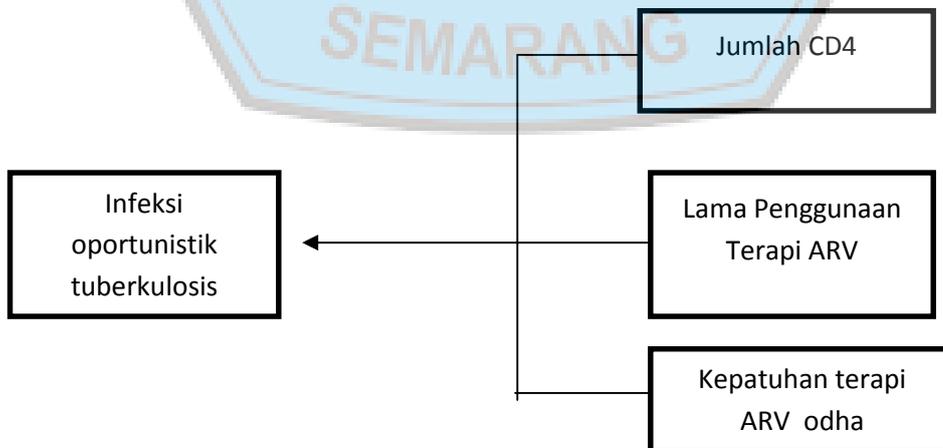
Pilihan Obat	Panduan Pengobatan ARV pada waktu TB terdiagnosis	Pilihan obat ARV
Lini pertama	2NRTI+EFV 2NRTI+NVP	Teruskan dengan 2 NRTI+EFV Ganti dengan 2 NRTI+EFV atau tetap teruskan 2 NRTI+NVP. Tripel NRTI dapat digunakan bila EFV dan NVP tidak dapat digunakan.
Lini kedua	2 NRTI+PI/r	Dianjurkan menggunakan OAT tanpa rifampisin. Jika rifampisin perlu digunakan maka gunakan LPV/r dengan dosis 800 mg/200 mg 2x/hari. Perlu evaluasi fungsi hati ketat



B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis Penelitian

1. Ada hubungan antara jumlah CD4 dengan kejadian infeksi oportunistik tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS yang dikelompokkan berdasarkan stadium 2 dan 3 di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Semarang
2. Ada hubungan antara lama penggunaan terapi ARV dengan kejadian infeksi oportunistik tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS yang dikelompokkan berdasarkan stadium 2 dan 3 di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Semarang
3. Ada hubungan antara kepatuhan pasien HIV dalam menjalani terapi ARV dengan kejadian infeksi oportunistik tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS yang dikelompokkan berdasarkan stadium 2 dan 3 di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Semarang

