

## TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Tinjauan Umum HIV

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah virus yang merusak sel-sel kekebalan tubuh manusia. Virus ini menyebabkan penyakit *Acquired Immunodeficiency Syndrom* (AIDS) merupakan gejala penyakit yang disebabkan menurunnya daya imunitas tubuh. Kondisi ini menyebabkan tubuh mudah terserang penyakit dan berakhir pada AIDS. Infeksi HIV dapat ditularkan melalui 3 cara utama yaitu berhubungan seksual, paparan yang terinfeksi virus HIV dan penularan masa perinatal termasuk pada saat menyusui (Suseno et al. 2015)

Peningkatan jumlah kasus kejadian HIV/AIDS didunia cenderung meningkat disebabkan oleh karena perilaku yang berisiko yang semakin meningkat dilakukan berbagai kalangan masyarakat. Faktor resiko epidemiologi penularan HIV yaitu perilaku berisiko tinggi antara lain hubungan seksual dengan pasangan HIV tanpa menggunakan kondom, pengguna narkoba suntik dengan pemakaian jarum secara bersama-sama, hubungan sek yang berganti-ganti pasangan pasangan, dan kontak seks peranal, petugas kesehatan yang terpapar virus HIV, tato, tindik atau sirkumsisi dengan alat yang tidak steril juga merupakan faktor risiko terkena infeksi HIV (Durman E.2012 )

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mencatat jumlah penderita HIV dan AIDS rata-rata meningkat. Tahun 2011 sebanyak 21.031 kasus, 2012 sebanyak 21.511 kasus dan tahun 2013 sampai bulan Maret sebanyak 5.369

kasus. Dari data diatas, setiap tahun jumlah penderita AIDS bertambah banyak dan semakin didominasi oleh kalangan remaja (Suseno et al. 2015)

Penderita baru bisa mengetahui kalau dia terinfeksi HIV jika diperiksa secara laboratorium. Virus HIV terbagi atas dua tipe, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Penderita AIDS pada umumnya terinfeksi oleh HIV-1. HIV-2, Perbedaan yang mencolok dari kedua tipe HIV ini adalah HIV-1 lebih reaktif dari HIV-2. Selain itu, antigen yang reaktif terhadap *core* protein HIV-1 tidak reaktif terhadap *core* protein HIV-2, begitu pun sebaliknya. Perbedaan lainnya adalah HIV-1 merupakan tipe yang lebih virulen dan merupakan penginfeksi yang umum pada penderita AIDS seluruh dunia dibandingkan dengan HIV-2 (Hubah RD. 2014 )

Virus HIV merupakan virus *RNA* yang terdiri dari HIV1 dan HIV-2. Infeksi HIV- 1 lebih banyak ditemukan daripada HIV-2. Dilaporkan bahwa 80% penderita HIV disebabkan oleh Virus HIV- 1. Virus ini menggunakan limfosit CD4 sebagai tempat replikasinya. Sehingga jumlah limfosit CD4 menjadi salah satu parameter dalam pemberian terapi maupun pemantauan penyakit (Suseno et al. 2015)

Diagnosis infeksi oleh HIV dapat ditegakan dengan memperhatikan berbagai parameter klinik maupun laboratorik. Namun setelah terinfeksi oleh virus HIV, seseorang penderita biasanya tetap sehat sehingga diagnose laboratorium sangat di perlukan (Ratih. 2012)

### **2.1.1. Struktur virus HIV**

HIV termasuk dalam golongan retrovirus. Virus ini memiliki materi genetic berupa sepasang asam ribonukleat rantai tunggal (*single stranded*

*Ribonukleat Acid=ss-RNA* ) yang identik dan suatu enzim yang disebut sebagai *reverse transcriptas* ( Depkes RI. 2006 )

*Virion* HIV terdiri dari 3 bagian utama yaitu *envelope* yang merupakan lapisan paling luar, *capsid* yang meliputi isi *virion* dan *core* yang merupakan isi *virion*. *Envelope* adalah suatu lapisan lemak ganda yang terbentuk dari membran sel penjamu dan mengandung pula protein penjamu. Pada lapisan ini terdapat glikoprotein virus yang disebut glikoprotein 41 (gp41). Pada bagian luar protein terikat molekul gp120. Molekul gp120 ini yang akan berikatan dengan reseptor CD4 pada saat menginfeksi limfosit CD4 atau sel lain yang mempunyai reseptor tersebut. Pada elektroforesis berbentuk kompleks antra molekul gp41 dan gp120 ini membentuk pita yang disebut sebagai gp160. *Capsid* lapisan protein yang dikenal sebagai protein 17 (p17). Pada bagian core terdapat sepasang RNA rantai tunggal, enzim-enzim seperti *reverse transcriptase* (p61), *endonuclease* (p31) dan *prtease* (p51) sertaprotein - protein struktural terutama p2 (Yoveline et al. 2008)



Gambar 2.1 Struktur HIV (dikutip dari Murray *et al.* 2002)  
struktur genom ssRNA yang berukuran 10 kb pada HIV-1, cukup ke

Gambar 1. Struktur virus HIV ( Depkes RI.2006)

### 2.1.2. Serokonversi yang terjadi pada infeksi HIV

Timbulnya antigen dan pembentukan antibodi biasanya timbul pada orang yang terinfeksi virus HIV. Antibodi terhadap protein *core* yang utama p55, p24 biasanya timbul terlebih dahulu, sedangkan antibodi terhadap protein *envlop* dan *polymerase* dapat timbul pada saat yang sama atau lebih lambat. Antibodi p24 dapat menurun pada saat perjalanan penyakit mencapai stadium lanjut yang diikuti peningkatan titer antigen p24 dalam serum. Perubahan adanya antibodi menjadi adanya antigen ini menunjukkan adanya proses *skuestrasi* dan penghilangan antibodi pada saat antibodi ini berikatan dengan antigen virus dalam yang banyak karena akibat proses replikasi. Penurunan produksi antibodi yang disebabkan karena berkurangnya respon dari sistem imun. Adanya antigen p24 dalam serum penderita biasanya terjadi antara 1 - 3 minggu setelah terinfeksi, walaupun jumlahnya masih sedikit sehingga belum bisa terdeteksi ( Stevens CD. 2006 )

Masa terbentuknya antibodi dan timbulnya antibodi biasanya sekitar 4-8 minggu namun ada juga yang sampai 4-8 bulan yang di kenal sebagai *window period*. Pada masa ini uji terhadap antibodi akan memberikan hasil negative atau non reaktif walaupun sudah terinfeksi sehingga dapat memberikan hasil negatif palsu (Suseno et al. 2015)

### 2.2. Defnisi *Whole blood* / Darah Lengkap.

*Whole blood* atau darah lengkap adalah suatu cairan tubuh yang terdapat dalam pembuluh darah yang berwarna merah terdiri dari dua bagian yaitu serum

merupakan bagian yang cair, dan sel- sel darah yang terdiri dari *eritrosit,lekosit dan trombosit.*( *Sylvia Anderson Price.2006* )

Serum merupakan komponen cair berwarna kekuningan yang berfungsi sebagai medium perantara untuk penyaluran makanan ,mineral, lemak, glukosa, dan asam amino ke jaringan dan juga sebagai media pengangkut bahan buangan seperti urea, asam urat, dan karbon dioksida (*Steven CD.2006* ) .

Protein sendiri terbagi menjadi 3 golongan utama yaitu : albumin merupakan bagian terbesar sekitar 55 persen dari seluruh protein plasma yang terbentuk didalam hati dalam keadaan normal terdapat 3-5 gram. Albumin dalam 100 mililiter darah yang berfungsi sebagai menjaga tekanan osmotik dengan mempertahankan volume darah, PH, dan keseimbangan elektrolit, serta transpor ion-ion logam, asam lemak, hormon dan obat-obatan.

Globulin terdapat 33 persen dari protein plasma yang di bentuk dihati dari jaringan limfoid dan dalam keadaan normal terdapat 2-3 gram dalam 100 mililiter darah fungsinya sebagai pembentukan antibodi tubuh.

Fibrinogen terdapat 4 persen dari protein plasma yang berfungsi dalam proses pembekuan darah.(*Sylvia Anderson Price.2006* )

Sel-sel darah terdiri dari eritrosit merupakan salah satu komponen sel yang terdapat dalam darah dan suatu sel yang kompleks, membrannya terdiri dari lipid dan protein ( *William. 2007* ). Lekosit adalah sel darah putih yang secara umum berperan dalam pertahanan seluler dan humoral manusia dan dapat meninggalkan pembuluh darah dengan proses diapedesis, menerobos di antara sel – sel

menembus ke jaringan ikat. Terdapat 3 jenis lekosit, lekosit granulosit, agranuler, limfosit dan monosit (Sridianti.2016 )

### **2.3. Definisi Serum.**

Serum adalah cairan di atas bekuan darah yang tidak mengandung sel – sel darah dan tidak mengandung unsur pembekuan darah. Serum mengandung zat penting dalam tubuh seperti glukosa, lemak, elektrolit, enzim dan protein yang bertindak sebagai antibodi terhadap adanya benda asing ( antigen ). Zat antibodi adalah senyawa gama globulin yang terdapat pada serum dan berfungsi sebagai sistim pertahanan tubuh.

### **2.4. Pemeriksaan Laboratorium HIV**

Pemeriksaan laboratorium untuk menetapkan diagnosis infeksi HIV dapat dibagi dalam 2 kelompok yaitu pemeriksaan deteksi antigen dan deteksi antibodi

#### **4. 1. Deteksi Antigen:**

##### **a). Biakan Virus.**

Metode ini merupakan pemeriksaan untuk menentukan adanya infeksi virus HIV. Pemeriksaan dilakukan dengan cara pembiakan limfosit penderita bersama sel indikator atau sel mononuclear orang sehat. Setelah pembiakan selama 4 minggu pertumbuhan HIV dapat dideteksi dengan memeriksa adanya aktivitas antigen p24 dalam biakan tersebut.(DepKes RI. 2006 )

##### **b). Metode ELISA**

Metode *ELISA* ini dilakukan untuk mendiagnosis infeksi HIV secara dini terutama pada *neonates* dan *seronegatif* dengan orang tua riwayat terpapar virus HIV. Antigen HIV dapat dideteksi dalam darah pada saat jumlah antigen lebih

banyak dari pada antibodi . Oleh sebab itu dateksi antigen hanya dapat dilakukan pada stadium dini infeksi dimana belum terbentuk antibodi dalam jumlah banyak atau stadium akhir penyakit dimana tidak lagi terbentuk antibodi terhadap p24.

### c). Metode PCR HIV

Metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan metode molekuler untuk mendeteksi adanya genetic virus HIV. Dimana suatu segmen DNA provirus akan di*amplifikasi* secara invitro sehingga dapat terdeteksi. Deteksi *amplifikasi* (pembesaran) dapat dilakukan dengan melakukan *elektroforesis* pada agar *rose* dengan pewarnaan ethidium bromide. Adanya pita dengan berat molekul tertentu berarti telah terjadi amplifikasi segmen DNA virus.(DepKes RI. 2006 )

## 4.2 Deteksi antibodi HIV

### a). Rapid Tes ( **Imunochromatografi** )

Pemeriksaan rapid tes adalah tes *imunochromatografi* untuk *differensial* dan deteksi kualitatif dari semua isotope (IgG, IgM dan IgA) antibodi spesifik untuk HIV-1 termasuk sub tipe O dan HIV-2. Antigen recombinan yang terkonjugasi dalam sampel berpindah ke *membrane imunochromatografi* ke zona reaksi dan terbentuk ikatan antigen – antibodi - antigen. Apabila terbentuk garis pada *zona* tes satu maka hasilnya positif HIV-1, sedang pada garis *zona* dua yang terbentuk maka hasilnya positif HIV-2- tetapi jika kedua garis terbentuk maka penentuan hasil dilihat garis yang paling gelap.( Arum I.L. 2006)

Anitbodi virus HIV biasanya mulai terdeteksi pada 4-8 minggu setelah terinfeksi. Waktu antara saat terinfeksi dengan mulai terdeteksinya antibodi dalam serum penderita dikenal dengan *window period*. Pemeriksaan untuk mendeteksi

antibodi dalam serum penderita dibagi menjadi 2 kelompok yaitu sebagai tes penyaring dan konfirmasi.

Menurut *World Health Organization (WHO)* pemakaian salah satu dari tiga strategi pemeriksaan antibodi HIV dibawah ini tergantung pada tujuan tes yaitu :

- a. Untuk tujuan penyaring dan produk darah dan transplantasi digunakan strategi I
- b. Untuk tujuan surveilans digunakan strategi II
- c. Untuk tujuan diagnosis digunakan strategi III

Strategi Pemilihan Metode Pemeriksaan anti HIV dan ketepatan pemeriksaan anti HIV dengan suatu metode rapid tes yaitu: ditentukan oleh karakteristik seperti *sensitivitas*, *spesifisitas* dan nilai prediksi. Selain itu, pemilihan reagen untuk pemeriksaan anti HIV diatur dalam SK Menkes no 241/Menkes/SK/IV/2006. Menurut SK Menkes tersebut dalam pemilihan reagen anti HIV harus diperhatikan bahwa reagen tersebut sudah terdaftar di Kemenkes, sudah dievaluasi oleh Laboratorium Rujukan Nasional RSCM, metoda pemeriksaan adalah *EIA* dan Rapid Test dan memenuhi sensitivitas dan spesifisitas tertentu sesuai dengan tujuan pemeriksaan (Durman. 2012)

**a). Pemeriksaan rapid anti HIV Strategi I : Untuk Tujuan penyaring dan produk darah dan transplantasi**

Pada pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan satu kali pemeriksaan antibodi. Bila hasil pemeriksaan reaktif, maka dianggap sebagai terinfeksi dan jika hasil non reaktif di anggap tidak terinfeksi. Reagen yang dipakai harus memiliki sensitifitas (> 99%).

**b). Pemeriksaan rapid anti HIV Strategi II : Untuk tujuan Surveilans.**

Pada pemeriksaan strategi II menggunakan dua reagen dengan syarat reagen pertama memiliki nilai sensitivitas >99% sedangkan reagen kedua mempunyai nilai spesifisitas > 98%. Pemeriksaan diawali dengan menggunakan reagen pertama. Apabila hasil positif, maka dilanjutkan dengan reagen kedua. Namun apabila hasil pemeriksaan reagen pertama adalah negatif, maka tidak perlu dilanjutkan dengan reagen kedua dan sampel dinyatakan sebagai sampel non reaktif. Apabila hasil pemeriksaan reagen kedua adalah positif, maka disimpulkan bahwa sampel tersebut reaktif. Namun jika hasil pemeriksaan kedua non reaktif, maka pemeriksaan harus diulang dengan kedua metoda, bila hasil tidak sama maka dilaporkan indeterminate (Durman. 2012).



Gambar 2. Skema pemeriksaan rapid anti HIV strategi dua ( DepKes.RI.2006)

### c). Pemeriksaan anti HIV Strategi III: Untuk tujuan Diagnosis .

Strategi tiga dengan menggunakan tiga macam reagen berbeda. Reagen pertama mempunyai sensitivitas sebesar  $> 99\%$ , reagen kedua memiliki spesifisitas  $> 98\%$  dan reagen ketiga mempunyai spesifisitas  $> 99\%$ . Pemeriksaan diawali dengan reagen pertama. Apabila hasil positif maka dilanjutkan dengan reagen kedua. Hasil positif reagen kedua kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan reagen ketiga. Apabila reagen ketiga hasilnya positif, maka disimpulkan bahwa pemeriksaan anti HIV adalah reaktif. Sedangkan apabila pemeriksaan dengan reagen pertama adalah non reaktif, maka tidak perlu dilanjutkan dengan reagen kedua dan ketiga. Bila hasil pemeriksaan antara ketiga tidak sama misal pertama reaktif, kedua reaktif dan ketiga non reaktif maka disebut sebagai *indeterminate*. Kemudian dilihat memiliki riwayat beresiko tertular, maka dilaporkan reaktif, jika tidak beresiko dilaporkan non reaktif.

Selain strategi pemeriksaan, pada proses pemeriksaan anti HIV perlu adanya jaminan kerahasiaan dari pasien. Sesuai tujuan pemeriksaan, untuk menjaga kerahasiaan ini, dilakukan beberapa metode pendekatan tes HIV yang diimplementasikan pada pengambilan dan pelabelan spesimen yaitu dengan *mandatory, voluntary confidential atau linked confidential dan unlinked anonymous* (.DepKes RI. 2006)

Sensitivitas menggambarkan kemampuan akurasi sebuah tes sehingga ditemukan hasil positif benar. Metode pemeriksaan dengan sensitivitas tinggi akan memberikan hasil negatif palsu yang kecil. Hal ini sangat dibutuhkan pada pelayanan darah untuk skrining donor darah (Durman 2012)

Spesifisitas menggambarkan kemampuan ketepatan suatu metode pemeriksaan sehingga didapatkan hasil negatif benar. Suatu metode pemeriksaan dengan spesifisitas tinggi akan memberikan hasil positif palsu yang kecil dimana kondisi ini dibutuhkan pada penegakan diagnosis infeksi HIV. (Durman. 2012)

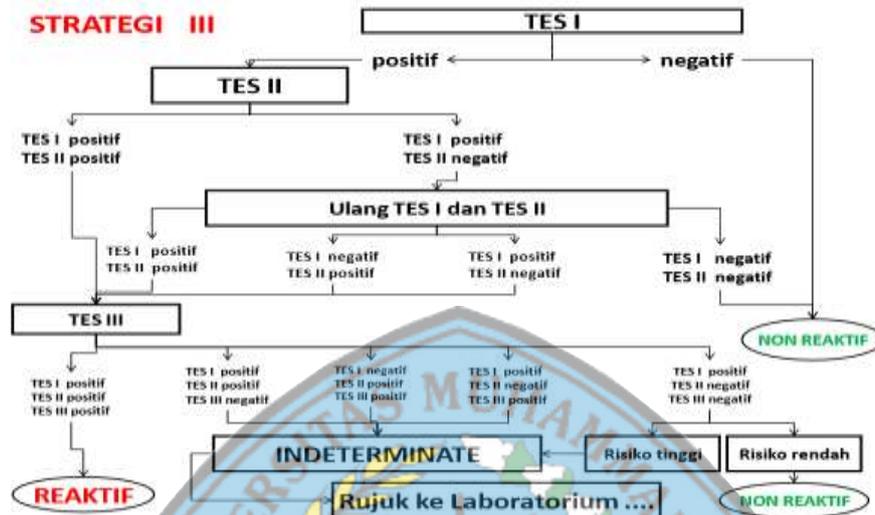
Dasar pemilihan reagen anti HIV didasarkan pada strategi pemeriksaan dan secara serial. Strategi pemeriksaan merupakan pendekatan pemeriksaan untuk memenuhi kebutuhan khusus seperti keamanan darah, *surveilans* dan diagnosis. Strategi ini harus bersifat serial yang berarti sampel darah diperiksa dengan reagen pertama dan hasil reagen pertama menentukan apakah dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan reagen kedua atau tidak (Durman. 2012)

*Voluntary confidential* sering juga disebut dengan *linked confidential*. Pendekatan ini sering dilakukan pada klinik VCT. Pada kondisi ini, seseorang setuju untuk dilakukan tes HIV terhadap dirinya. Hasil pemeriksaan hanya diketahui oleh beberapa orang saja yaitu dirinya sendiri dan konselor. Pelabelan sampel darah tanpa mencantumkan nama hanya kode saja yang diketahui oleh pasien dan konselor saja. Pada keadaan ini juga dilakukan *informed consent* terlebih dahulu

(Ratih. 2012 )

*Unlinked anonymous* (tanpa nama) sering digunakan pada kegiatan *surveilans* HIV untuk mengetahui epidemi HIV disuatu daerah atau negara. Tes HIV dilakukan secara *anonymous* dan semua data yang memungkinkan untuk menghubungkan hasil pemeriksaan dengan pemilik sampel tersebut dihilangkan

(unlinked). Pendekatan ini bisa dilakukan dengan atau tanpa *informed consent*(Depkes RI.2009)



Gambar 3. Skema pemeriksaan rapid anti HIV strategi tiga ( Depkes RI. 2006)

Apabila pemeriksaan dengan reagen kedua hasilnya negative, maka perlu dilakukan pemeriksaan ulang dengan kedua reagen. Hasil pemeriksaan ulang kedua reagen semuanya positif, maka hasil pemeriksaan adalah reaktif. Namun bila salah satu hasilnya adalah negatif, maka dinyatakan sebagai indeterminate (hasil tidak dapat ditentukan).

Hasil negatif pada reagen kedua mengharuskan dilakukannya pengulangan baik pada pemeriksaan reagen pertama maupun kedua. Bila hasil tetap negatif, maka dilanjutkan dengan reagen ke 3. Namun bila hasil pengulangan pemeriksaan menunjukkan hasil negatif, maka dinyatakan sebagai non reaktif. Hasil pemeriksaan ketiga reagen menunjukkan salah satunya adalah negatif, maka dinyatakan hasilnya belum dapat ditentukan (indeterminate). Jika pemeriksaan dilakukan pada individu dengan risiko tinggi dan diperlukan pemeriksaan

konfirmasi yaitu *Western Blot*. Sedangkan jika pemeriksaan dilakukan pada individu dengan risiko rendah, maka dilaporkan sebagai hasil yang non reaktif.

( Durman. 2012)

## **2.5. Prosedur Pemeriksaan tes Rapid anti HIV.**

Prinsip tes rapid: Spesimen yang diteteskan pada ruang membran bereaksi dengan partikel yang telah dilapisi dengan protein A (ab ) yang terdapat dalam bantalan specimen. Selanjutnya akan bergerak secara kromatografi dan bereaksi dengan antigen HIV recombinan yang terdapat pada garis test. Jika specimen mengandung antibodi HIV maka akan timbul garis merah.

### **1. Rapid anti HIV**

Dibuka kemasan rapid anti HIV dan di letakan pada permukaan datar. Ditulis no sampel. Dipipet serum sebanyak 10 ul, atau *whole blood* 20 ul, dengan pipet dalam kemasan, dimasukkan ke lubang sampel, ditetesakan 4 tetes diluen dan dibaca hasilnya dalam waktu 10 - 20 menit.

### **Interpretasi Hasil**

Positif : Terbentuk dua atau tiga garis berwarna, satu pada zona garis tes 1 atau 2 (atau 1 dan 2 ) dan 1 pada garis control , garis warna pada zona 1 menandakan infeksi HIV-1, dan garis warna pada zona 2 menandakan infeksi HIV -2

Negatif : Terbentuk zona warna pada garis control

Invalid : Tidak timbul garis warna pada zona control dan ulangi tes dengan alat baru.

## **2.6. Faktor - faktor yang mempengaruhi pemeriksaan tes rapid anti HIV**

### **1.Window period.**

Pada pemeriksaan dengan rapid tes sangat berpengaruh terhadap hasil tes, karena pemeriksaan ini mendeteksi adanya antibodi pada masa *window period* memberikan hasil tes negatif. Walaupun pada tubuh penderita sudah terdapat virus HIV. Karena tubuh belum menghasilkan antibodi.

### **2.Suhu Penyimpanan .**

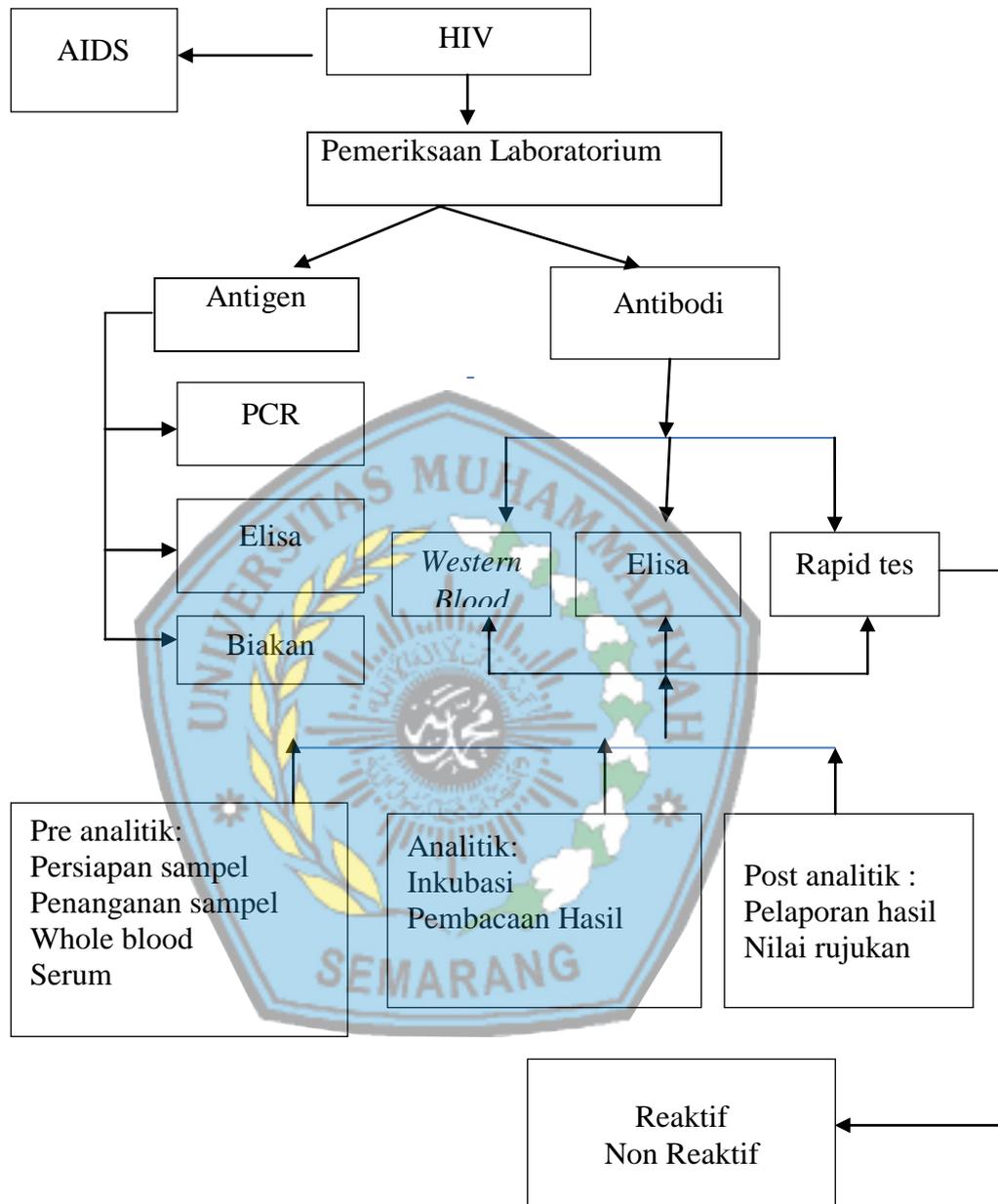
Suhu penyimpanan akan pengaruh terhadap stabilitas dan kualitas reagen. Pemantauan suhu penyimpanan harus cek dan dicatat setiap hari, dan suhu harus sesuai yang suhu yang telah di tentukan. (2-8 C) .

### **3.Pengaruh waktu pembacaan hasil.**

Pada tes rapid ini waktu akan berpengaruh karena pada proses ini terjadi reaksi antigen - antibodi dalam waktu 10 – 20 menit. Waktu tersebut merupakan waktu optimal untuk bereaksi yang dapat membentuk kisi -kisi antigen antibodi yang bisa dilihat dengan membentuk garis merah. Karena masing - masing tes rapid mempunyai sensitifitas berbeda - beda maka waktu pembacaan bebeda – beda yang sangat berpengaruh pada hasil pemeriksaan (Agustini.2006)

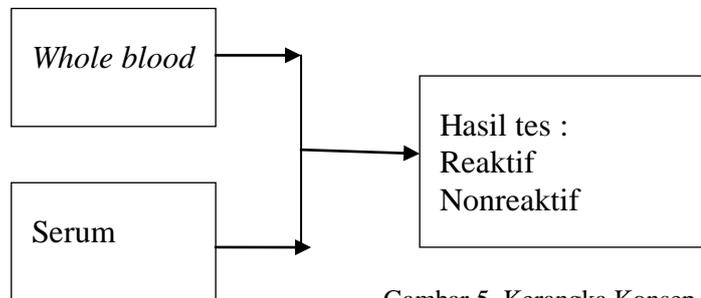
Sensitivitas menggambarkan kemampuan akurasi sebuah tes sehingga ditemukan hasil positif benar. Metode pemeriksaan dengan sensitivitas tinggi akan memberikan hasil negatif palsu yang kecil. Hal ini sangat dibutuhkan pada pelayanan darah untuk skrining donor darah. (Durman .2012)

## 2.2. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

### 2.3. Kerangka Konsep.



Gambar 5. Kerangka Konsep

### 2.4. Hipotesis

Tidak ada perbedaan hasil tes rapid anti HIV dengan menggunakan sampel *whole blood* dan serum

