

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Konsep Dasar Penyakit HIV/AIDS**

##### **1. Definisi HIV/AIDS**

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus yang menyerang sistem imun. Sistem imun manusia yang diserang oleh HIV adalah limfosit helper yang mempunyai reseptor CD4 di permukaannya. Oleh karena itu virus HIV dapat mengakibatkan menurunnya jumlah sel limfosit CD4 (Widyanto & Triwibowo, 2013).

*Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) adalah kumpulan gejala penyakit dengan karakteristik defisiensi kekebalan tubuh yang berat, dengan kata lain AIDS adalah stadium akhir dari infeksi HIV. Pada pasien HIV yang memiliki jumlah sel CD4 < 200 sel/ul dan *Prosentase T-Lymphocyte* < 14%, tanpa memperhatikan kondisi klinis dianggap sebagai kasus AIDS (Kunoli, 2013). Jadi dapat disimpulkan bahwa penyakit HIV ini merupakan penyakit yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh menurun. Sedangkan AIDS merupakan kumpulan gejala dari HIV yang sudah memasuki stadium akhir dari virus HIV.

##### **2. Etiologi HIV/AIDS**

HIV disebabkan oleh suatu retrovirus dalam keluarga lentivirus yang menyerang sistem imun. AIDS disebabkan oleh HIV yang sudah stadium akhir dimana jumlah CD4 < 200 sel/ul. HIV dibedakan menjadi dua bentuk genetik, namun terhubung secara antigen yaitu HIV-1 dan HIV-2, keduanya

merupakan virus yang menginfeksi sel T CD4 yang mempunyai reseptor dengan afinitas tinggi untuk HIV (Widyanto & Triwibowo, 2013).

### 3. Manifestasi klinis HIV/AIDS

Manifestasi klinis HIV/AIDS menurut (Widyanto & Triwibowo, 2013) adalah sebagai berikut :

#### a. Stadium pertama

Pada stadium ini atau istilah lainnya disebut aktivitas fisik skala 1 disertai dengan *persistent generalized lymphadenopathy* (PGL) atau pembesaran getah bening persisten.

#### b. Stadium dua

Pada stadium ini ditandai dengan penurunan berat badan <10%, selain itu juga terdapat infeksi saluran pernafasan yang berulang-ulang yang diantaranya sinusitis, bronchitis, otitis media dan faringitis. Tanda klinis lainnya yang muncul yaitu *herpes zoster*, *angular cheilitis*, ulserasi mulut yang terjadi secara berulang, erupsi, *papular pruritic eruptions*, *dermatitis seboroik* dan infeksi jamur pada kuku.

#### c. Stadium tiga

Pada stadium ini ditandai dengan pasien tampak lemah dan berada di tempat tidur <50% per hari dalam bulan terakhir, penurunan berat badan terus berlanjut >10%, diare kronis >1 bulan, anemia dengan kadar hemoglobin <8 g/dl, neutropenia <500/mm<sup>3</sup> serta trombositopenia <50.000/mm<sup>3</sup>. Pada pemeriksaan mulut terdapat kandidiasis mulut serta mulut dan lidah dilapisi selaput berwarna putih. Selain itu terjadi tuberkulosis paru yang didiagnosis pada dua tahun terakhir, infeksi bakteri berat seperti pneumonia, empyema,

pyomyositis, infeksi tulang atau sendi, meningitis, dan bakterimia. Infeksi lain yang bisa terjadi misalnya stomatitis ulseratif nekrosis akut, gingivitis atau periodontitis.

d. Stadium empat

Pada stadium ini ditandai dengan sering berada di tempat tidur >50% per hari dalam bulan terakhir, HIV *wasting syndrome*, diare >1 bulan karena *cryptosporidiosis* serta infeksi herpes simpleks kronis >1 bulan. Pada stadium ini pasien sudah masuk ke kategori AIDS.

#### 4. Patofisiologi HIV/AIDS

Sistem imun melindungi tubuh dengan cara mengenali bakteri atau virus yang masuk ke dalam tubuh, dan terjadi reaksi terhadapnya. Sistem imun terdiri dari organ dan jaringan limfoid, termasuk sumsum tulang belakang, *thymus*, nodus limfa, limfa, tonsil, adenoid, appendix, darah dan pembuluh limfa. Seluruh komponen dari sistem imun tersebut adalah bagian penting dalam memproduksi dan perkembangan limfosit atau sel darah putih. Salah Sumsum tulang memproduksi limfosit B dan T. Sel B tetap berada pada sumsum tulang untuk melengkapi proses maturasi sedangkan sel T akan menuju ke kelenjar timus untuk proses maturasi. Masing-masing sel T mempunyai *marker* permukaan seperti CD4, CD8 dan CD3. Sel CD4 ini membantu mengaktivasi sel B, *killer cell*, dan makrofag saat terdapat antigen target khusus. Secara imunologis, sel T yang terdiri dari limfosit-*helper* disebut limfosit CD4, akan mengalami perubahan secara kuantitas maupun kualitas. HIV menyerang CD4 baik secara langsung maupun tidak langsung tidak langsung. Secara langsung, sampul HIV yang memiliki efek toksik akan

menghentikan fungsi sel T. Secara tidak langsung, lapisan terluar protein HIV yang disebut dengan gp120 dan anti p24 berinteraksi dengan CD4 yang selanjutnya akan menghambat aktivasi sel yang mempresentasikan antigen (Nursalam & Kurniawati, 2013)

HIV yang melekat melalui reseptor CD4 dan *co-reseptor* bagian sampul tersebut melakukan fusi dengan membrane sel dan bagian intinya masuk ke dalam sel membrane. Pada bagian inti terdapat enzim *reverse transcriptase* yang terdiri atas DNA polimerase dan ribonuklease. Pada inti yang mengandung RNA, enzim DNA polimerase menyusun kopi DNA dari RNA tersebut. Enzim ribonuklease memusnahkan RNA asli. Enzim polymerase kemudian membentuk kopi DNA kedua dari DNA pertama yang tersusun sebagai cetakan. Setelah terbentuk, kode genetic DNA berupa untai ganda akan masuk ke inti sel. Kemudian, oleh enzim integrase, DNA coki dari virus disisipkan dalam DNA pasien. HIV provirus yang berada pada limfosit CD4 kemudian bereplikasi dan menyebabkan sel limfosit CD4 mengalami sitolisis (Nursalam & Kurniawati, 2013).

Orang yang telah terinfeksi virus HIV membutuhkan 5-10 tahun untuk mencapai tahap AIDS. Awal virus HIV masuk ke dalam tubuh manusia selama 2-4 minggu keberadaan virus tersebut belum dapat terdeteksi dengan pemeriksaan darah. Jumlah CD4  $\geq 500$  sel/ul maka disebut tahap periode jendela. Tahap HIV positif dalam pemeriksaan darah terdapat virus tetapi secara fisik pasien belum menunjukkan adanya gejala atau kelainan khas bahkan masih dapat bekerja seperti biasa. Kondisi tersebut sudah aktif menularkan virusnya ke orang lain, jika melakukan hubungan seksual dan

donor darah. Jumlah CD4 pada fase ini adalah 300-500 sel/ul, pada fase infeksi primer jumlah CD4 menurun sehingga mudah terinfeksi oportunistik. Pada tahap AIDS jumlah CD4  $\leq 200$  sel/ul, maka penderita mudah terinfeksi virus lain seperti bakteri protozoa, jamur serta terkena penyakit kanker seperti sarcoma Kaposi dan penurunan berat badan persisten. Hal ini disebabkan sistem kekebalan tubuh yang hancur bahkan hilang (Setiarto et al., 2021).

## 5. Penatalaksanaan HIV/AIDS

Penatalaksanaan untuk pasien HIV/AIDS menurut Kunoli (2013) meliputi :

- a. Pengobatan suportif
- b. Penanggulangan penyakit oportunistik
- c. Pemberian obat anti virus

Obat anti virus HIV/AIDS yaitu :

- 1) Didanosin (ddl)  
Dosis : 2 x 100 mg, setiap 12 jam (BB < 60 kg)  
2 x 125, setiap 12 jam (BB > 60 kg)
  - 2) Zidowudin (ZDV)  
Dosis 500 – 600 mg/hari, pemberian setiap 4 jam sebanyak 100 mg, pada saat pasien tidak tidur.
  - 3) Lamifudin (3TC)
  - 4) Stavudin (d4T)
- d. Penanggulangan dampak psikososial

## **B. Konsep Dasar Kadar Limfosit CD4**

### **1. Definisi kadar limfosit CD4**

Limfosit merupakan salah satu komponen sel darah putih yang melindungi sistem imunitas tubuh. Limfosit dibagi menjadi dua jenis limfosit, yaitu sel B dan sel T. Sel T dibedakan menjadi dua jenis yaitu CD4 serta CD8. (Prakoewa, 2020).

*Cluster of Differentiation 4* (CD4) merupakan salah satu anggota dari limfosit yang berfungsi untuk menjadi pemicu sistem daya tahan tubuh manusia. Salah satu jenis limfosit ini menjadi sasaran pertama virus HIV. Kadar limfosit CD4 merupakan indikator utama dalam usaha perlawanan terhadap virus HIV. Kadar limfosit CD4 juga menjadi penanda bagaimana kondisi imunitas seseorang. Adapun nilai limfosit CD4 pada orang dengan sistem imunitas tubuh yang baik yaitu berkisar antara 600-1500 cell/mm<sup>3</sup> (Satia, 2021).

### **2. Mekanisme pembentukan CD4**

Tubuh manusia terusun dari sistem limfoid yang berperan dalam pelindungan tubuh terhadap patogen. Berdasarkan organ pembentuknya sistem limfoid dibedakan menjadi dua yaitu, organ limfoid primer dan organ limfoid sekunder. Organ limfoid primer berperan untuk pematangan, diferensiasi, dan proliferasi sel T dan B sehingga menjadi limfosit yang kenal dengan antigen. Sistem limfoid primer dilibatkan dalam memproduksi dan menyeleksi awal jaringan limfosit. Ada dua organ yang mendorong terbentuknya limfosit primer yaitu sumsum tulang dan kelenjar timus. (Arif, 2019).

Sumsum tulang adalah organ limfoid yang berperan dalam pembentukan sel darah merah dan sel darah putih. Sistem imun yang terdapat pada sumsum tulang manusia yang terdapat pada tulang besar terutama pada tulang rusuk, tulang berlagang, tulang dada, dan tulang panggul. Kadar dari sumsum tulang rata-rata 4% dari total massa tubuh manusia. Sebagai contoh pada orang dewasa yang memiliki berat badan 65 kg, maka sumsum tulangnya akan menyumbang berat sekitar 2,6 kg. Dapat disimpulkan bahwa fungsi dari sumsum tulang pada sistem pertahanan tubuh adalah menghasilkan limfosit yang merupakan salah satu bagian dari sel darah putih yang berperan untuk melawan paparan patogen seperti bakteri, kuman, virus, benda asing yang sudah masuk ke dalam tubuh. (Saladin, 2015).

Kelenjar timus adalah organ limfoid primer dari sistem imunitas tubuh yang terdiri dari korteks dan medulla. Timus berperan sebagai tempat perkembangan limfosit menjadi limfosit dan lalu akan dilepaskan ke dalam peredaran darah menuju ke jaringan limfoid sekunder. Timus juga berperan mengeluarkan hormon dan sitokin yang mengatur pematangan sel-sel T. Limfosit dapat dideferensiasi oleh sitokin IL-2 yang memiliki peran membantu pertumbuhan dan daya tahan dari limfosit. Selain sitokin IL-2, adapun jenis sitokin IFN $\gamma$  yang berperan sebagai mendiferensiasikan sel T helper (CD4) menjadi TH1 dan menstimulasi produksi IgG dan sel limfosit B serta peningkatan MHC (*Major Histocompatibility Complex*) ketika pengenalan antigen. Selain itu sitokin juga berperan dalam stimulasi hematopoiesis yakni sitokin IL-7 dan GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*). IL-7 (*Interleukin-7*) beberapa dalam

menstimulasi terbentuknya sel limfosit T dan limfosit B dari progenitor limfoid, sedangkan GM-CSF akan membantu pembentukan sel dendrik dan monosit yang ada di dalam sumsum tulang (Saladin, 2015).

*Cluster of Defferentiation 4* (CD4) yang disebut juga dengan sel T helper atau yang lebih umum disebut sebagai Th memiliki fungsi sebagai penolong sel B dalam proses diferensiasi dan produksi antibodi. Sel Th1 berperan untuk memproduksi mediator interleukin-2 (IL-2) dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang berperan untuk meningkatkan kemampuan makrofag untuk fagosis serta mencerna kuman. Sel Th berinteraksi secara langsung dengan sel B yang banyak menampung fragmen antigen pada permukaannya sehingga saat berikatan dengan reseptor MHC II akan dengan cepat memberikan sinyal untuk antibodi untuk memulai fungsinya. (Arif, 2019). Ketika interaksi antara sel Th dan sel B berikatan dengan Major Histocompatibility Complex class II (MHC II) maka akan menjadi sel imun fungsional (Prakoewa, 2020).

### 3. Klasifikasi kategori CD4

Sistem klasifikasi digunakan untuk mempermudah tenaga kesehatan profesional untuk menentukan keputusan pengobatan untuk pasien berdasarkan nilai limfosit CD4 pada pasien HIV. Terdapat tiga kategori klinis limfosit CD4 menurut Nursalam & Kurniawati (2013) yaitu :

Tabel 1  
Kategori CD4

Kategori I	$\geq 500$ sel/ul
Kategori II	200 - 499 sel/ul
Kategori III	$< 200$ sel/ul



Klasifikasi di atas didasarkan pada jumlah limfosit CD4 yang terendah pada pasien, jika pasien sudah memasuki kategori 2 atau 3 maka kecil kemungkinan untuk kembali ke kategori 1 jika terdapat peningkatan CD4. Berikut merupakan klasifikasi CD4 pada pasien berdasarkan jumlah CD4 dan proses perkembangan penyakitnya menurut Nursalam & Kurniawati (2013) sebagai berikut :

a. Klinik-laten (kategori klinik A)

Pasien yang baru teridentifikasi HIV biasanya menunjukkan beberapa gejala selama 8-10 tahun diantaranya yaitu infeksi HIV, tanda serta gejala klinis AIDS, replika HIV serta sistem imun pejamu akan rusak semenjak awal terinfeksi. Pada fase ini pasien memberikan hasil positif dengan jumlah limfosit  $> 500$  sel/ul (Nursalam & Kurniawati, 2013).

b. Tanda dan gejala awal HIV (kategori klinis B)

Pasien yang terinfeksi pada fase ini tetap nampak sehat namun beberapa gejala minor mulai muncul seperti *Candidiasis*, limfadenopati, kanker serviks, *Herpes zoster* dan atau neoropati perifer. Banyaknya virus dalam sel menunjukkan peningkatan dan jumlah limfosit CD4 akan mengalami penurunan hingga mencapai 500 sel/ul. Pada kategori B ini pasien dapat tetap dalam kategori B dan juga dapat ke kategori C jika kondisinya semakin buruk, namun juga kemungkinan kembali ke kategori A apabila bersifat asimtomatik (Nursalam & Kurniawati, 2013).

c. Tanda dan gejala lanjut HIV (kategori klinis C)

Pasien yang terinfeksi HIV pada fase ini menampakkan infeksi serta keganasan yang mengancam nyawa. Perkembangan pneumonia (*Pneumocystis*

*carinii*), toxoplasmosis, *cryptosporidiosis* dan infeksi oportunistik lainnya yang biasa terjadi. Pada fase ini pasien akan kehilangan berat badan akan mengalami penurunan jumlah CD4 hingga  $< 200$  sel/ul. Pada keadaan seperti ini pasien akan dinyatakan sebagai pasien AIDS (Nursalam & Kurniawati, 2013).

d. Tahap akhir penyakit HIV (kategori klinis C)

Pasien yang terinfeksi HIV menunjukkan perkembangan infeksi oportunistik baru seperti infeksi sitomegalovirus, kompleks *Mycobacterium avium*, *Meningitis cryptococcal*, *Leukoencephalopathy multifocal* yang progresif dan infeksi lainnya yang mengakibatkan menurunnya sistem imun. Jumlah virus dalam darah terus meningkat dan jumlah CD4  $< 50$  sel/ul. Pada kondisi ini, kematian bisa dikatakan sudah sangat dekat (Nursalam & Kurniawati, 2013).

#### **4. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar CD4**

##### **a. Usia**

Usia adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kadar limfosit CD4. Usia secara signifikan memiliki pengaruh pada peningkatan kadar CD4 karena semakin bertambah usia maka nilai CD4 yang dimiliki semakin rendah sehingga dapat mempengaruhi peningkatan kadar CD4 (Manaye et al., 2020). Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Desta, et al (2019) mengungkapkan bahwa peningkatan jumlah CD4 pada usia yang lebih muda yaitu  $< 40$  tahun, sehingga kebalikannya pada usia  $> 40$  tahun mempunyai respon imunologis yang kurang baik sebab jika semakin tua usia seseorang dapat dihubungkan dengan terdapatnya penyakit penyerta lainnya. Hal ini dikarenakan usia muda

memiliki cadangan timus yang lebih besar dibandingkan dengan usia lanjut. Selain itu usia lanjut juga dikaitkan dengan penurunan imunitas secara fisiologis, dimana akan terjadi peningkatan sitokin Interleukin 6 (IL-6) dan Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). Dalam sebuah studi case control, peningkatan IL-6 secara bermakna dikaitkan dengan mortalitas. Usia yang lebih dewasa dikaitkan dengan IL-6 yang lebih tinggi (Aurelina, 2020).

#### **b. Jenis kelamin**

Jenis kelamin adalah faktor lainnya yang mempengaruhi kadar CD4. Mekanisme yang berpotensi menyebabkan perbedaan pada perubahan kadar CD4 antara laki-laki dan perempuan adalah perbedaan genetik dimana kromosom X membawa gen imun penting (Aurelina, 2020). Hasil penelitian Miftahurachman dan Wisaksana (2015) menjelaskan bahwa sel lemak adalah sumber hormon leptin yang membantu sel CD4 berproliferasi dan jumlah atau komposisi sel lemak pada umumnya lebih tinggi pada wanita dibanding dengan pria. Selain itu pada penelitian yang dilakukan Desta (2019) memaparkan bahwa perempuan memiliki dampak positif terhadap proses peningkatan kadar CD4 dibanding laki-laki dengan alasan perempuan memiliki kemampuan lebih untuk mendapatkan pelayanan kesehatan dibandingkan laki-laki.

#### **c. Jumlah CD4 awal sebelum pengobatan *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART)**

Kadar CD4 awal adalah jumlah CD4 sebelum menerima terapi ARV. Pengaruh diantara jumlah CD4 awal dengan meningkatnya jumlah CD4

didasari oleh kekuatan tubuh untuk memulihkan sistem imun setelah pemberian terapi ARV. Ketika jumlah CD4 awal pada tubuh pasien kecil maka kuatan untuk memulihkan juga sulit. Selain itu, rendahnya kadar CD4 pada pasien akan mengakibatkan terjadinya serangan infeksi oportunistik pada pasien yang akan memperberat kondisinya. Semakin tinggi kadar CD4 awal maka semakin kecil pula resiko yang terjadi (Desta et al., 2019).

#### **d. Kepatuhan terhadap pengobatan**

Tingkat kepatuhan minum obat adalah faktor penting untuk penatalaksanaan pasien HIV, jika pasien kurang patuh terhadap HAART maka akan terjadi penurunan sel CD4 karena berkaitan dengan progresivitas dari penyakit HIV (Satia, 2021).

#### **e. Jenis terapi Antiretroviral yang digunakan**

Berdasarkan penelitian yang dikerjakan oleh Azevedo menjelaskan bahwa jenis ARV yang diberikan dapat mempengaruhi secara signifikan terhadap peningkatan CD4. Pada penelitiannya Azevedo menggunakan jenis obat yang paling sering digunakan yaitu Tenofovir (TDF), Lamifudine (3TC) dan Efavirenz (EFZ) dengan hasil AZT+EFZ menghasilkan P value sebesar 0,001, sedangkan TDF menghasilkan P value sebesar 0,92 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwasannya jenis HAART yang dikonsumsi pasien HIV dapat mempengaruhi kadar CD4 (Azevedo et al., 2020).

#### **f. Indeks Massa Tubuh**

Indeks Massa Tubuh adalah salah satu indikator penting dalam peningkatan dari kadar CD4. Peningkatan lemak tubuh, massa tubuh atau keduanya dapat menghasilkan peningkatan dari Indeks Massa Tubuh. Hal

tersebut menjelaskan bahwa IMT berhubungan dengan status nutrisi pasien HIV sehingga status nutrisi berpengaruh dengan status imunitas pada pasien HIV (Miftahurachman & Wisaksana, 2015). Menurut penelitian yang dilakukan di China bahwa obesitas berkorelasi positif dengan kadar adipokin, leptin. Leptin telah terbukti secara langsung memodulasi respon imun bawaan dan adaptif. Leptin berperan dalam perkembangan sel T, proliferasi sel T CD4+, dan pasien HIV dengan tingkat leptin yang lebih tinggi memiliki pemulihan kekebalan yang lebih baik, menunjukkan bahwa obesitas dapat memainkan peran protektif dalam pemulihan kekebalan pada pasien HIV (Zhu et al., 2022). Kondisi malnutrisi atau IMT rendah mengakibatkan gangguan aktivasi serta proliferasi sel limfosit, ekspresi sitokin serta pengaturan adipokin. Asupan energi dan protein yang rendah mengakibatkan kurangnya pasokan glukosa sebagai sumber energi metabolisme sel limfosit, jika hal ini terjadi maka akan menghentikan proliferasi sel limfosit yang mengakibatkan penurunan jumlah sel. CD4 merupakan molekul reseptor yang terdapat di permukaan sel limfosit. Apabila jumlah sel limfosit mengalami penurunan maka jumlah CD4 juga mengalami penurunan. Jika kondisi malnutrisi atau IMT kurang cenderung mempercepat status HIV berkembang menjadi AIDS. Jumlah limfosit CD4  $\leq 200$  sel/ul merupakan kondisi klinis pasien HIV yang sudah stadium 4 yang progresivitas HIV telah parah menjadi AIDS (Adiningsih et al., 2018).

Menurut *World Health Organization* (WHO), untuk orang dewasa diatas 20 tahun, IMT dapat dikategorikan sebagai berikut :

Tabel 2  
Kategori Indeks Massa Tubuh

Kategori	IMT
Di bawah normal	$\leq 18,5$
Normal	18,5-24,9
Pre-obesitas	25,0-29,9
Obesitas kelas I	30,0-34,9
Obesitas kelas II	35,0-39,9
Obesitas kelas III	$\geq 40$