

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Human Immunodeficiency Virus dan Acquired Immune Deficiency Syndrome*

2.1.1 Definisi

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus yang menginfeksi sel-sel sistem kekebalan tubuh manusia terutama *Cluster of Differentiation 4 (CD4)* sel T positif, makrofag, serta komponen-komponen utama sistem imunitas seluler tubuh, menghancurkan atau merusak fungsinya. Infeksi ini mengakibatkan kerusakan secara progresif dari sistem kekebalan tubuh sehingga menyebabkan defisiensi imun. Apabila infeksi HIV terus berlanjut dan sistem kekebalan tubuh semakin menurun maka infeksi ini akan berkembang menjadi *Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)*.¹⁴

AIDS merupakan tahap infeksi yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh rusak parah dan seseorang menjadi rentan terhadap infeksi dan kanker terkait infeksi yang disebut infeksi oportunistik. Ketika jumlah sel CD4 turun di bawah 200 sel/mm³ darah, seseorang telah terdiagnosis dengan AIDS. Selain itu seseorang dapat didiagnosis dengan

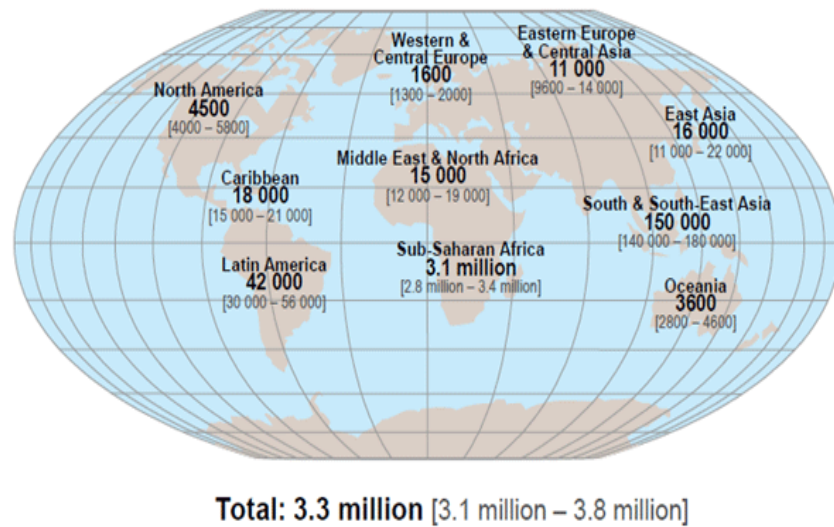
AIDS jika menderita satu atau lebih penyakit oportunistik, terlepas dari jumlah CD4.¹⁵

2.1.2 Epidemiologi

Secara global, diperkirakan terdapat 35,3 juta orang hidup dengan HIV pada tahun 2012.¹⁶ Jumlah ini meningkat dari tahun sebelumnya yaitu pada akhir tahun 2011 terdapat 34 juta orang terinfeksi HIV.³ Angka kejadian infeksi baru HIV mengalami penurunan secara signifikan, yaitu terdapat 3,4 juta kasus infeksi baru HIV pada tahun 2012, data ini menunjukkan penurunan sebesar 33% dari tahun 2001.¹⁶

Pada tahun 2011, terdapat 3,3 juta anak terinfeksi HIV di dunia dan 330.000 anak yang baru terinfeksi, serta 230.000 anak meninggal karena AIDS. Di Asia selatan dan Asia tenggara terdapat 150.000 anak terinfeksi HIV.³

Infeksi HIV di Asia dilaporkan pertama kali tahun 1985 di negara Cina, Jepang, Filipina, Hong Kong, dan Thailand. Pada akhir tahun 1988 di Bangkok, Thailand dilaporkan sekitar 30% pengguna narkoba suntik terinfeksi HIV.¹⁷ UNAIDS melaporkan bahwa insidensi HIV/AIDS pada tahun 2001–2011 Bangkok mengalami penurunan sampai $\geq 50\%$, sebaliknya Indonesia mengalami peningkatan sebesar $>25\%$.³

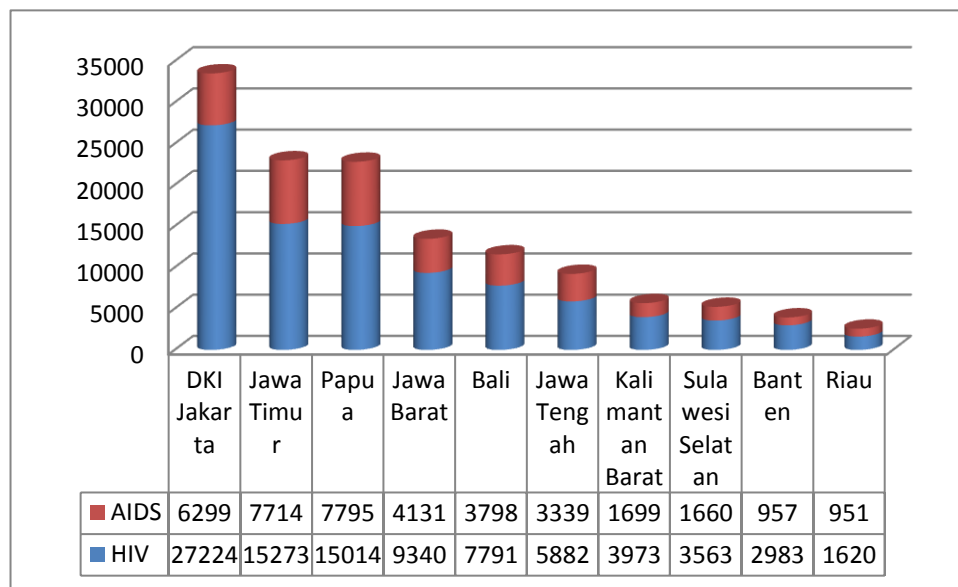


Gambar 1. Perkiraan jumlah Anak dengan infeksi HIV di Dunia.
Dikutip dari kepustakaan 3

Pada tahun 2012, cakupan terapi ARV secara global untuk anak <15 tahun dilaporkan terdapat 647.000 anak yang menerima terapi ARV. Hal ini menunjukkan pencakupan sebesar 34% dari total anak yang terinfeksi HIV/AIDS di dunia. Meskipun jumlah anak yang mendapatkan terapi ARV meningkat sebesar 14% dibandingkan dengan tahun 2011, tetapi hal ini merupakan peningkatan yang lambat bila dibandingkan dengan dewasa, yaitu terjadi peningkatan 21% orang dewasa yang mendapatkan terapi ARV.¹⁶ Di Jawa Tengah, terdapat 311 anak yang memenuhi syarat untuk mendapatkan terapi ARV tetapi hanya 273 anak yang aktif mendapatkan terapi ARV.⁵

Di Indonesia kasus HIV/AIDS dan jumlah kematian akibat AIDS terus mengalami peningkatan sampai tahun 2010 dan mulai mengalami penurunan secara signifikan pada tahun 2011 - 2012.⁵ Menurut laporan

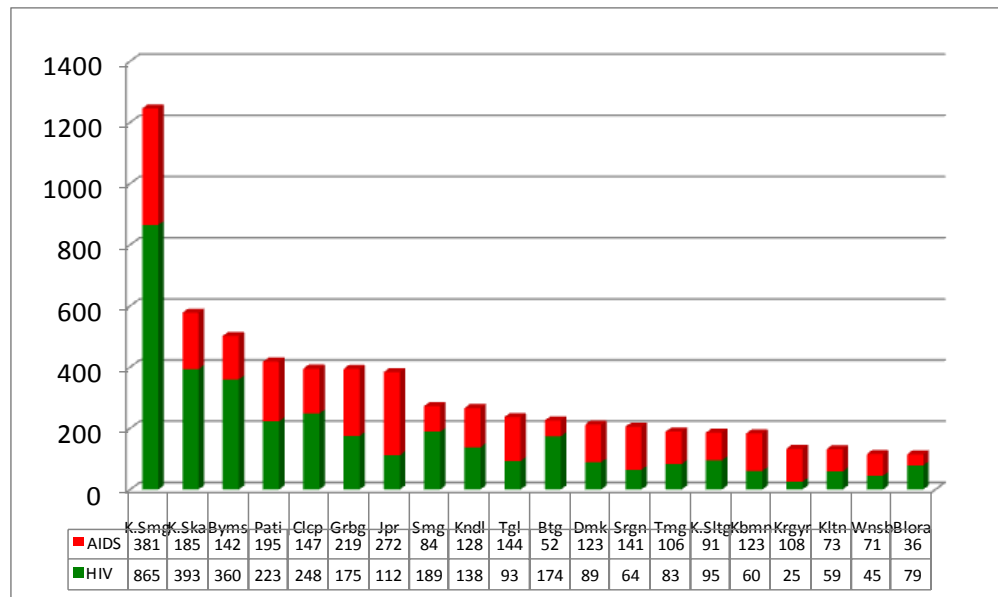
Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jawa Tengah menduduki peringkat ke-6 dari 10 provinsi di Indonesia dengan kumulatif kasus HIV/AIDS terbanyak sampai dengan September 2013.⁵



Gambar 2. Jumlah kasus HIV/AIDS di Indonesia sampai dengan September 2013

Dikutip dari kepustakaan 5

Kota Semarang menduduki peringkat pertama kasus HIV/AIDS di Jawa Tengah. Kasus kumulatif di Kota Semarang sampai dengan September 2013 dilaporkan terdapat 865 kasus infeksi HIV dan 381 kasus AIDS.⁵ Hasil laporan ini terus meningkat bila dibandingkan dengan laporan kumulatif pada tahun 2012, yaitu terdapat 110 infeksi HIV dan 81 kasus AIDS.²¹



Gambar 3. Kasus Kumulatif HIV & AIDS yang dilaporkan 20 besar kabupaten atau kota di Jawa Tengah 1993 S/D 30 September 2013
Dikutip dari kepustakaan 5

2.1.3 Cara penularan

HIV ditransmisikan melalui kontak seksual dan inokulasi intravaskuler seperti transfusi produk darah yang terkontaminasi, penggunaan peralatan yang terkontaminasi pada pemakai obat suntik, atau sirkulasi fetomaternal.¹⁸ Dengan penjabaran sebagai berikut :

- 1) Hubungan seksual yang berisiko dapat menularkan HIV karena didalam cairan genital (sperma, lendir vagina) memiliki jumlah virus yang tinggi dan cukup banyak untuk memungkinkan penularan.¹⁹ Virus ditransmisikan melalui paparan mukosa oral, rektal, atau vagina selama kontak seksual.¹⁸
- 2) Penularan melalui darah dapat terjadi melalui transfusi darah dan produknya (plasma, trombosit) dan perilaku menyuntik yang tidak

aman pada pengguna napza suntik. Transplantasi organ yang tercemar virus HIV juga dapat menularkan.¹⁹

- 3) Penularan infeksi HIV dari ibu ke anak semakin meningkat seiring meningkatnya persentase faktor risiko penularan secara heteroseksual suka pembeli seks dimana 82,3% ditemukan di provinsi Jawa Tengah.⁵ Transmisi vertikal dari ibu ke janin atau bayi baru lahir dapat terjadi antepartum secara transplental, intrapartum, dan postpartum.^{20,21} Ibu hamil yang HIV positif akan menularkan virus ke bayinya sebesar 40%, bukan 100%.²²

- a) Ketika janin berada didalam kandungan, virus HIV dari ibu masuk ke janin dengan cara menginvasi langsung ke trofoblas dan *villi chorialis* dari plasenta bayi atau melalui limfosit yang terinfeksi HIV dari ibu ke dalam sirkulasi darah janin.²²
- b) Transmisi intrapartum dapat terjadi karena terdapat lesi di kulit atau mukosa bayi atau tertelannya darah maupun sekret ibu selama proses persalinan. Faktor risiko timbulnya infeksi intrapartum antara lain ketuban pecah dini, kelahiran per vaginam, dan bayi kembar pertama.^{21,23}
- c) Kemungkinan penularan melalui ASI (Air Susu Ibu) memiliki persentase sebesar 12-14% bila ibu telah terinfeksi sebelum kehamilan dan 29% bila ibu

terinfeksi setelah melahirkan. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi risiko transmisi melalui ASI, yaitu usia bayi, pola pemberian ASI, kesehatan payudara ibu terinfeksi selama menyusui, dan terdapat lesi oral pada bayi.^{20,21}

2.1.4 Patogenesis

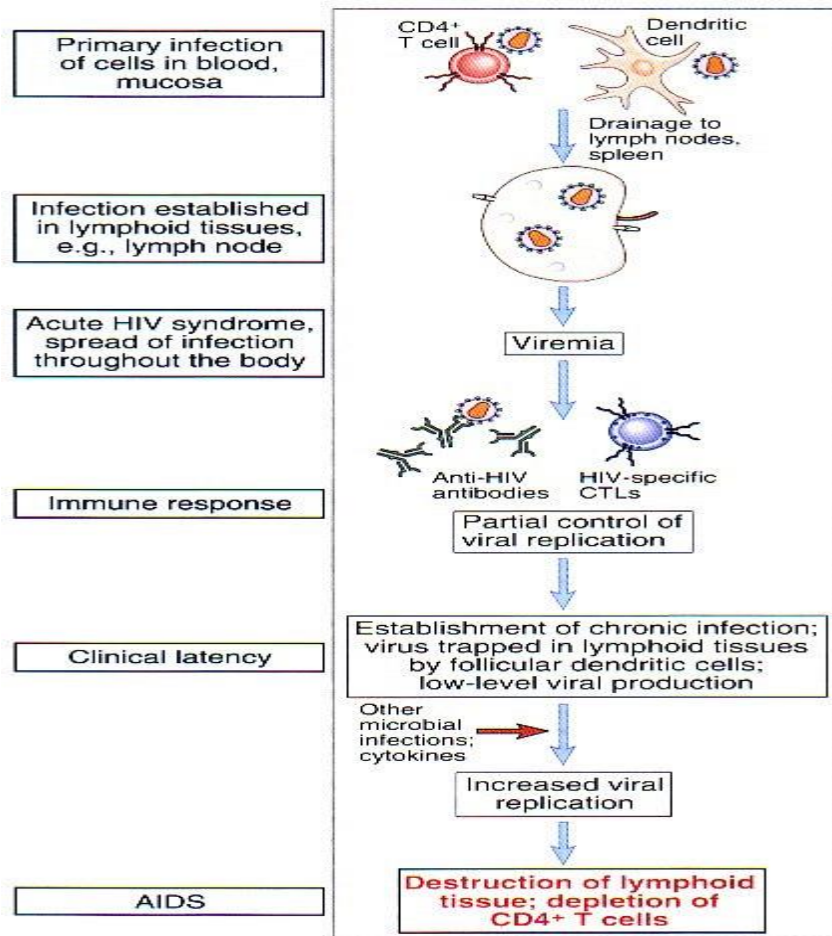
HIV pertama kali ditemukan oleh sekelompok peneliti yang dikepalai oleh Luc Montagnier pada tahun 1983,²⁴ merupakan virus RNA (*Ribonucleic Acid*) diploid berserat tunggal (*single stranded*) berdiameter 100 – 120 nm.²⁴ HIV merupakan *retrovirus* yang akan memasuki sel inang melalui interaksi protein *glycoprotein* gp120 dalam selubung virus dengan molekul CD4 dan reseptor kemokin CCR5 dan CXCR4.²⁵ Setelah itu terjadi penyatuan pori yang dimediasi oleh gp41.²⁶

Setelah berada di dalam sel CD4, salinan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) ditranskripsi dari genom RNA oleh enzim *reverse transcriptase* yang dibawa oleh virus. Selanjutnya DNA ini ditranspor ke dalam nukleus dan terintegrasi secara acak di dalam genom sel inang. Virus yang terintegrasi diketahui sebagai DNA provirus. Pada aktivasi sel inang, RNA ditranskripsi dari cetakan DNA ini dan selanjutnya di translasi 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 inang.²⁶ Virus infeksius baru (*virion*) yang terbentuk siap menginfeksi limfosit T-CD4 berikutnya. Demikian proses ini terus berlangsung sehingga jumlah limfosit T-CD4 cenderung terus menurun.²⁷

Limfosit CD4 yang terganggu akan menyebabkan mikroorganisme yang biasanya tidak menimbulkan penyakit akan memiliki kesempatan untuk menginvasi dan menyebabkan penyakit yang serius. Infeksi dan malignasi yang timbul sebagai akibat gangguan sistem imun disebut infeksi oportunistik.²⁸

Walaupun perjalanan infeksi HIV bervariasi pada setiap individu, telah dikenal suatu pola umum perjalanan infeksi HIV. Periode sindrom HIV akut berkembang sekitar 3–6 minggu setelah terinfeksi, dihubungkan dengan muatan virus yang tinggi diikuti berkembangnya respon selular dan hormonal terhadap virus. Setelah itu penderita HIV mengalami periode klinis laten (asimtomatis) yang bertahan selama bertahun-tahun dan terjadi penurunan sel T-CD4 yang progresif dalam jaringan limfoid. Dalam perjalanan selanjutnya muncul gejala-gejala konstitusional serta tanda-tanda infeksi oportunistik atau neoplasma yang memasuki periode AIDS.^{24,28}



Gambar 4. Patogenesis infeksi HIV

Dikutip dari kepustakaan 24

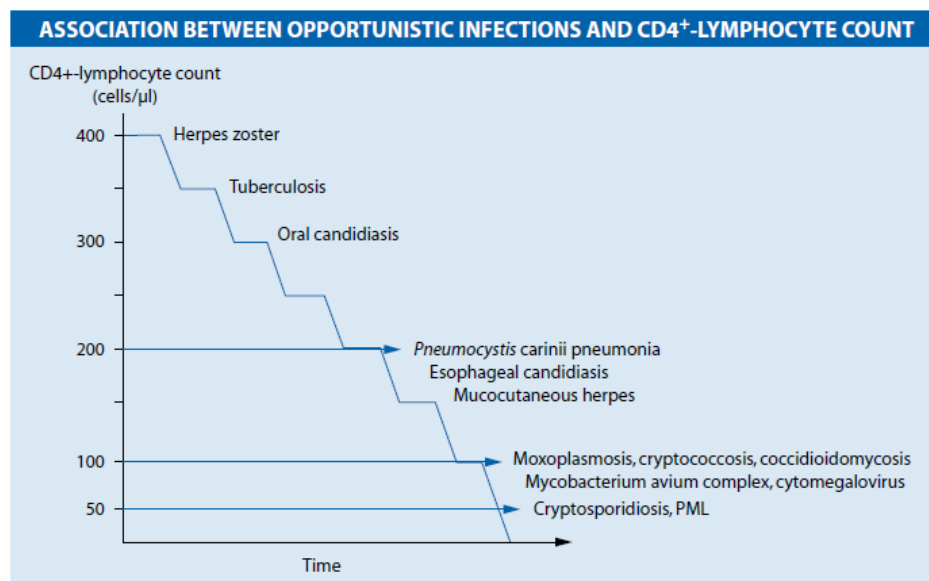
Patogenesis infeksi HIV pada anak berbeda dengan orang dewasa, ditandai dengan tingginya kadar muatan virus dan progresi penyakit yang lebih cepat. Manifestasi yang berbeda mungkin berhubungan dengan sistem imun yang belum matang (*imature*), mengakibatkan berubahnya respon penjamu terhadap infeksi HIV. Perkembangan infeksi HIV pada bayi dan anak tidak dapat ditentukan dengan pasti, sekitar 15 – 20% mempunyai perjalanan penyakit yang cepat dengan AIDS dan kematian dalam empat tahun pertama.²⁴

2.1.5 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis HIV pada anak bervariasi dari asimtomatis sampai derajat berat atau AIDS. Tanda dan gejala AIDS pada anak terutama pada usia muda (>80%) karena penularan vertikal dari ibu ke anak. Sekitar 50% kasus terjadi pada usia <1 tahun (*rapid progressor*) dan 82% usia <3 tahun (*intermediate*), serta terdapat kasus transmisi vertikal dari ibu ke anak yang belum memperlihatkan manifestasi klinis berat saat usia 10 tahun atau disebut sebagai *slow progressor*.²⁹ Jenis-jenis manifestasi klinis dijelaskan sebagai berikut:

1) Infeksi oportunistik

Infeksi oportunistik adalah infeksi yang timbul akibat penurunan sistem kekebalan tubuh. Infeksi ini dapat timbul karena mikroba (bakteri, jamur, dan virus) yang berasal dari luar tubuh atau yang sudah ada dalam tubuh manusia namun dalam keadaan normal terkendali oleh kekebalan tubuh.³⁰ Rendahnya jumlah CD4 dapat menyebabkan pasien HIV berisiko untuk menderita infeksi oportunistik dan infeksi penyulit HIV.²⁰ Munculnya banyak Infeksi Oportunistik berkorelasi dengan jumlah CD4. Tuberkulosis umumnya berkembang pada jumlah CD4 200-500 sel/mm³, seperti halnya *Candida albicans*, infeksi *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP, sebelumnya dikenal sebagai *Pneumocystis carinii*) umumnya terjadi pada jumlah CD4 <200 sel / mm³ dan *cytomegalovirus* (CMV) infeksi terjadi ketika jumlah CD4 turun di bawah 100 sel/mm³.³⁰



Gambar 5. Hubungan antara Infeksi Oportunistik dengan jumlah Limfosit CD4
Dikutip dari kepustakaan 30

Terdapatnya infeksi oportunistik yang mempengaruhi asupan makanan, gangguan metabolisme, dan absorpsi makanan yang secara keseluruhan mengakibatkan penurunan berat badan.³¹

2) Infeksi non oportunistik

Anak yang terinfeksi HIV sangat rentan terhadap patogen umum. Konsekuensi dari kerentanan tersebut yaitu bahwa mereka sering kali memperlihatkan infeksi berulang yang dapat ditemui pula pada anak imunokompeten, seperti otitis media, sinusitis, dan pneumonia.³² Hal ini menyebabkan mereka harus menjalani pengobatan berulang dengan antibiotik spektrum luas. Peningkatan paparan antibiotik ini merupakan salah satu faktor risiko terjadinya resistensi. Otitis berulang dapat terjadi sebesar 55% terinfeksi HIV/AIDS dan 35% anak yang tidak AIDS.

Adanya netropenia dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi bakteri sebesar 2,3 kali lipat pada anak dengan HIV/AIDS dan 7,9 kali lipat pada anak yang tidak AIDS.³³

3) Komplikasi sistemik

Komplikasi pada anak HIV/AIDS dapat mengenai berbagai sistem organ tubuh. Penyakit jantung yang terkait dengan infeksi HIV atau infeksi oportunistik yang meliputi perikarditis dan miokarditis. Komplikasi kardiovaskular infeksi HIV seperti kardiomiopati dan perikarditis telah dikurangi dengan terapi antiretroviral yang sangat aktif, tapi aterosklerosis koroner prematur sekarang menjadi masalah yang berkembang karena obat antiretroviral dapat menyebabkan gangguan metabolisme yang serius menyerupai orang-orang dalam sindrom metabolik.³⁴ Keterlambatan motorik, hipotonia, hipertonia, dan tanda traktus piramidal menunjukkan telah terjadi ensefalopati di sistem saraf pusat.³⁵ Kejadian diare kronik pada anak dengan infeksi HIV bervariasi antara 30-90%. Lesi esofageal, kelainan hepatobilier dan diare merupakan penyakit yang paling sering, dan dapat menyebabkan malabsorpsi, maldigesti, penurunan asupan nutrisi sehingga menyebabkan malnutrisi.³⁶

Trombositopenia terjadi pada 40% pasien dengan infeksi HIV selama sakit. Penurunan produksi trombosit pada infeksi HIV mungkin terkait dengan kerusakan ultrastruktural pada megakaryosit. Anemia dapat terjadi 20% dari pasien pada saat diagnosis. Pada kebanyakan

pasien penyebabnya adalah multifaktorial. Faktor yang berkontribusi secara umum adalah penekanan sumsum tulang, penyebab iatrogenik, kekurangan vitamin, penekanan produksi eritropoietin, dan respon eritropoietin rendah. Infiltrasi sumsum tulang dengan limfoma atau sarkoma kaposi. Penekanan sumsum tulang dapat disebabkan oleh patogen seperti *Mycobacterium Avium Complex*, Parvovirus B19, atau CMV dan infeksi jamur diseminata. Neutropenia yang diamati pada 10% pasien dengan infeksi HIV asimtomatik dan 50% pada pasien dengan AIDS.³⁷

Gagal ginjal akut umumnya disebabkan oleh efek samping dari obat yang dipakai untuk infeksi terkait HIV, seperti asiklovir, adefovir, aminoglikosida, amfoterisin, beta laktam (*interstitial nephritis*), sidofovir, foskarnet, gansiklovir, pentamidin, sulfonamid, dan trimetoprim (kandungan kotrimoksazol).³⁸

2.1.6 Stadium klinis

Menurut WHO, stadium klinis HIV/AIDS untuk bayi dan anak dibedakan menjadi empat stadium, yaitu :

Tabel 2. Stadium klinis HIV/AIDS untuk bayi dan anak menurut WHO

Stadium Klinis I
Asimptomatik
Limfadenopati generalisata persisten
Stadium Klinis II
Hepatosplenomegali persisten yang tidak dapat dijelaskan

Erupsi pruritik papular

Infeksi virus wart luas

Angular cheilitis

Moluskum contagiosum yang luas

Ulserasi oral berulang

Pembesaran kelenjar parotis persisten yang tidak dapat dijelaskan

Eritema gingival lineal

Herpes zoster

Infeksi saluran nafas kronik atau berulang (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis)

Infeksi kuku oleh fungus

Stadium Klinis III

Malnutrisi sedang yang tidak dapat dijelaskan, tidak berespon secara adekuat terhadap terapi standard

Diare persisten yang tidak dapat dijelaskan (14 hari atau lebih)^a

Demam persisten yang tidak dapat dijelaskan (lebih dari 37.5°C intermitten atau konstan, >1 bulan)^a

Kandidosis oral persisten (di luar saat 6 – 8 minggu pertama kehidupan)

Oral hairy leukoplakia

Periodontitis/gingivitis ulseratif nekrotikans akut

TB kelenjar

TB paru

Pneumonia bakterial yang berat dan berulang

Pneumonitis interstitial limfoid simptomatik

Penyakit paru-berhubungan dengan HIV yang kronik termasuk bronkiektasis

Anemia yang tidak dapat dijelaskan ($<8\text{gr/dl}$), neutropenia ($<500/\text{mm}^3$) atau trombositopenia ($<50.000/\text{mm}^3$)

Stadium Klinis IV^b

Malnutrisi, *wasting* dan *stunting* berat yang tidak dapat dijelaskan dan tidak berespon terhadap terapi standard

Pneumonia pneumosistis

Infeksi bakterial berat yang berulang (misalnya empiema, piomiositis, infeksi tulang dan sendi, meningitis, kecuali pneumonia)

Infeksi herpes simplex kronik (orolabial atau kutaneus >1 bulan atau visceralis di lokasi manapun)

TB ekstrapulmonal

Sarkoma Kaposi

Kandidiasis esophagus (atau trakhea, bronkus, atau paru)

Toksoplasmosis susunan saraf pusat (di luar masa neonatus)

Ensefalopati HIV

Infeksi CMV, retinitis atau infeksi CMV pada organ lain, dengan onset umur >1 bulan

Kriptokokosis ekstrapulmonal termasuk meningitis

Mikosis endemik diseminata (histoplasmosis, coccidiomycosis)

Kriptosporidiosis kronik (dengan diare)

Isosporiasis kronik

Infeksi mikobakteria non-TB diseminata

Kardiomiopati atau nefropati yang dihubungkan dengan HIV yang simtomatik

Limfoma sel B non-Hodgkin atau limfoma serebral

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Dikutip dari kepustakaan 39

Catatan :

- a. Tidak dapat dijelaskan berarti kondisi tersebut tidak dapat dibuktikan oleh sebab yang lain.
- b. Beberapa kondisi khas regional seperti Penisiliosis dapat disertakan pada kategori ini.

2.1.7 Terapi antiretroviral

Obat ARV berfungsi untuk menghambat retrovirus. Manfaat dari terapi ARV terhadap mortalitas dan morbiditas pada pasien HIV didokumentasikan dengan baik. Hal ini diketahui dengan adanya peningkatan status imunologi pada hasil terapi, salah satu cirinya yaitu terjadi peningkatan jumlah CD4.⁴⁰

Bedasarkan ketersediaan dan pedoman terapi ARV yang direkomendasikan oleh WHO untuk Rejimen Lini Pertama yaitu 2 *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) dan 1 *Non-nucleoside Reverse Transcriptase* (NNRTI).⁴

Memulai terapi dini ARV dikaitkan dengan manfaat klinis dan pencegahan HIV, meningkatkan kelangsungan hidup serta mengurangi kejadian infeksi HIV di tingkat masyarakat.⁴¹ Akan tetapi pemberian terapi ARV tidak serta merta segera diberikan begitu saja pada penderita yang dicurigai, tetapi perlu mempertimbangkan berbagai faktor, seperti kemampuan, kesanggupan pengobatan jangka panjang, resistensi obat, efek samping, jangkauan memperoleh obat, serta saat yang tepat untuk memulai terapi.⁴²

The 2013 Guidelines Development Group merekomendasikan terapi ARV pada anak sebagai berikut :⁴¹

- 1) Terapi ARV harus dimulai pada semua anak terinfeksi HIV usia <5 tahun, terlepas dari stadium klinis WHO atau jumlah sel CD4
 - a) Bayi didiagnosis pada tahun pertama kehidupan (rekomendasi kuat, bukti kualitas moderat)
 - b) Anak-anak yang terinfeksi HIV usia 1-5 tahun (rekomendasi bersyarat, bukti kualitas sangat rendah)
- 2) Terapi ARV harus dimulai pada semua anak terinfeksi HIV usia ≥ 5 tahun dengan Jumlah CD4 ≤ 500 sel/mm³ , terlepas dari kriteria stadium klinis WHO

- a) Jumlah CD4 ≤ 350 sel/mm³ (rekomendasi kuat, bukti kualitas moderat)
 - b) Jumlah CD4 antara 350 - 500 sel/mm³ (rekomendasi bersyarat, bukti kualitas sangat rendah)
- 3) Terapi ARV harus dimulai pada semua anak yang terinfeksi HIV dengan gejala penyakit yang berat (stadium klinis WHO 3 atau 4) tanpa memperhitungkan usia dan jumlah CD4 (rekomendasi kuat, bukti kualitas moderat)
 - 4) Terapi ARV harus dimulai pada setiap anak usia <18 bulan yang telah didiagnosis klinis dugaan infeksi HIV (rekomendasi kuat, bukti kualitas rendah)

Keberhasilan terapi ARV pada anak memerlukan kerjasama pada pengasuh atau orang tua, karena mereka harus memahami tujuan pengobatan, mematuhi program pengobatan, dan pentingnya kontrol. Pemantauan dan pengobatan harus diatur menurut situasi dan kemampuan keluarga. Jangan memulai terapi ARV kecuali bila keluarga sudah siap dan patuh. Bimbingan dan konseling terus menerus harus diberikan bagi anggota keluarga yang lain agar mereka memahami penyakit HIV dan mendukung keluarga yang mengasuh anak HIV. Kepatuhan berobat umumnya didapat dengan pendekatan terapi keluarga.⁴

2.1.7.1 Kepatuhan minum obat

Kepatuhan atau *adherence* pada terapi adalah sesuatu keadaan dimana pasien mematuhi pengobatannya atas dasar kesadaran sendiri, bukan hanya karena mematuhi perintah dokter. Kepatuhan harus selalu dipantau dan dievaluasi secara teratur pada setiap kunjungan. Kegagalan terapi ARV sering diakibatkan oleh ketidak-patuhan pasien mengkonsumsi ARV.⁴³

Untuk mencapai supresi virologis yang baik diperlukan tingkat kepatuhan terapi ARV yang sangat tinggi. Penelitian menunjukkan bahwa untuk mencapai tingkat supresi virus yang optimal, setidaknya 95% dari semua dosis tidak boleh terlupakan. Risiko kegagalan terapi timbul jika pasien sering lupa minum obat. Kerjasama yang baik antara tenaga kesehatan dengan pasien serta komunikasi dan suasana pengobatan yang konstruktif akan membantu pasien untuk patuh minum obat.⁴⁴

Faktor-faktor yang mempengaruhi atau faktor prediksi kepatuhan:⁴³

1) Fasilitas layanan kesehatan

Sistem layanan yang berbelit, sistem pembiayaan kesehatan yang mahal, tidak jelas dan birokratik adalah penghambat yang berperan sangat signifikan terhadap kepatuhan, karena hal tersebut menyebabkan pasien tidak dapat mengakses layanan kesehatan dengan mudah. Termasuk diantaranya ruangan yang nyaman, jaminan kerahasiaan dan penjadwalan yang baik, petugas yang ramah dan membantu pasien.

2) Karakteristik Pasien

Meliputi faktor sosiodemografi (umur, jenis kelamin, ras / etnis, penghasilan, pendidikan, buta atau melek huruf, asuransi kesehatan, dan asal kelompok dalam masyarakat misal waria atau pekerja seks komersial) dan faktor psikososial (kesehatan jiwa, penggunaan napza, lingkungan dan dukungan sosial, pengetahuan dan perilaku terhadap HIV dan terapinya).

3) Paduan terapi antiretroviral

Meliputi jenis obat yang digunakan dalam paduan, bentuk paduan (*Fixed Drug Combination* atau bukan *Fixed Drug Combination*), jumlah pil yang harus diminum, kompleksnya paduan (frekuensi minum dan pengaruh dengan makanan), karakteristik obat dan efek samping dan mudah tidaknya akses untuk mendapatkan ARV.

4) Karakteristik penyakit penyerta

Meliputi stadium klinis dan lamanya sejak terdiagnosis HIV, jenis infeksi oportunistik penyerta, dan gejala yang berhubungan dengan HIV. Adanya infeksi oportunistik atau penyakit lain menyebabkan penambahan jumlah obat yang harus diminum.

5) Hubungan pasien-tenaga kesehatan

Karakteristik hubungan pasien-tenaga kesehatan yang dapat mempengaruhi kepatuhan meliputi: kepuasan dan kepercayaan pasien terhadap tenaga kesehatan dan staf klinik, pandangan pasien

terhadap kompetensi tenaga kesehatan, komunikasi yang melibatkan pasien dalam proses penentuan keputusan, nada afeksi dari hubungan tersebut (hangat, terbuka, kooperatif, dll) dan kesesuaian kemampuan dan kapasitas tempat layanan dengan kebutuhan pasien.

Sebelum memulai terapi, pasien harus memahami program terapi ARV beserta konsekuensinya. Tiga langkah yang harus dilakukan untuk meningkatkan kepatuhan antara lain memberikan informasi, konseling perorangan, serta mencari penyelesaian masalah praktis dan membuat rencana terapi.⁴³

Semakin sederhana paduan obat ARV semakin tinggi angka kepatuhan minum obat. Kepatuhan sangat diperlukan untuk keberhasilan pengobatan, akan tetapi kepatuhan tidak boleh menjadi hambatan untuk akses pengobatan ARV sehingga petugas kesehatan mempunyai kewajiban untuk menjalin hubungan yang baik dan membantu pasien untuk mencapai kondisi kepatuhan yang baik.⁴³

Perlu diingat bahwa pasien yang tidak dapat mengambil obat tidak selalu berarti tidak patuh minum obat. Kepatuhan dapat dinilai dari laporan pasien sendiri, 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.⁴³

2.2 Cluster of Differentiation 4

Sel CD4 adalah sel darah putih jenis limfosit yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh. Sel CD4 terkadang disebut sel T. Ada dua jenis utama dari sel T yaitu sel T-4 (CD4) adalah "T helper" yang berfungsi untuk melawan infeksi dan T-8 sel (CD8) adalah "supressor" sel-sel yang mengakhiri respon imun.⁴⁴

Sel CD4 diproduksi oleh limpa, limfonodi, dan kelenjar timus. Sel CD4 beredar ke seluruh tubuh dan berfungsi untuk mengidentifikasi, serta menghancurkan kuman seperti bakteri dan virus.⁴⁵

Infeksi HIV ditandai dengan penurunan progresif dari sel CD4 di dalam darah, diikuti dengan pemulihan spontan yang bersifat sementara pada jumlah CD4 akan tetapi tidak diketahui jelas berapa lama proses ini berlangsung. Setelah peningkatan ini, terjadi penurunan progresif pada jumlah CD4.⁴⁶

Berikut klasifikasi status imunologi anak HIV/AIDS berdasarkan umur menurut CDC :

Tabel 3. Klasifikasi status imunologi berdasarkan umur

Kategori	Jumlah CD4 dalam persen (jumlah CD4 dalam sel)		
	<12 bulan	1-5 tahun	6-12 tahun
Tidak ada imunosupresi	≥25 (≥1500)	≥25 (≥1000)	≥25 (≥500)
Imunosupresi sedang	15-24 (750-1499)	15-24 (500-999)	15-24 (200-499)
Imunosupresi berat	<15 (<750)	<15 (<500)	<15 (<200)

Dikutip dari kepustakaan 9

Faktor-faktor yang mempengaruhi jumlah CD4 antara lain :

1) Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi terutama terkait pada waktu memulai terapi yang sangat berkorelasi dengan respon CD4.⁴⁷ Jumlah CD4 dan hitung limfosit total pada bayi sehat jauh lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa, dan nilainya menurun sampai mencapai nilai orang dewasa pada usia 6 tahun.⁴⁸

2) Jenis kelamin

Pria dan wanita telah diketahui merespon suatu penyakit secara berbeda-beda, namun sampai saat ini kontribusi relatif dari hormon seks belum jelas diketahui. Penelitian Foca dkk dan Ruel dkk menyatakan jumlah CD4 lebih tinggi pada anak perempuan dibandingkan laki-laki, dipengaruhi oleh perbedaan faktor genetik intrinsik antara perempuan dan laki-laki yang terlepas dari kadar hormon seks steroid.^{49,50}

3) *Viral load*

Plasma viral (*viral load*) merupakan suatu indikator langsung dari keseluruhan jumlah sel yang diproduksi oleh virus pada seseorang yang terinfeksi HIV.⁵¹ Terdapat hubungan antara *viral load* dengan jumlah CD4, jika *viral load* meningkat maka jumlah CD4 akan turun sehingga mempermudah untuk terjadinya infeksi oportunistik.⁵² Penelitian yang dilakukan oleh John W. Mellors, MD dkk didapatkan hubungan yang kuat antara *viral load* dengan kecepatan penurunan jumlah CD4.⁵³ Produksi

virus dalam jumlah yang besar berakibat kemampuan dan tenaga *host* menurun untuk menekan kerusakan sel CD4 sehingga sel tersebut menjadi lebih cepat habis (imunosupresi).⁵⁴

4) Stadium klinis

Stadium klinis merupakan derajat keparahan suatu penyakit. Berdasarkan stadium HIV/AIDS pada anak yang diklasifikasikan menurut penyakit yang secara klinis berhubungan dengan HIV, masing-masing stadium memiliki infeksi tertentu yang mengindikasikan seorang pasien anak HIV/AIDS berada pada stadium tersebut.⁵⁵ Semakin berat manifestasi klinis maka semakin tinggi stadium klinis pasien. Jumlah CD4 normal adalah 410 – 1490 sel/mm³. Menurut Departemen Kesehatan, jika jumlah CD4 dibawah 350/mm³, atau dibawah 14%, kita dianggap AIDS, sedangkan menurut WHO, jika jumlah sel CD4 ≤ 200 sel/ μ l disebut dengan kondisi HIV stadium IV.⁴⁰ Stadium klinis secara tidak langsung mempengaruhi jumlah CD4 yaitu dengan mengganggu asupan nutrisi sehingga anak jatuh pada kondisi status gizi yang buruk dikarenakan adanya infeksi oportunistik.⁵⁶

5) Asupan nutrisi

Infeksi HIV akan mempengaruhi status nutrisi baik makronutrien maupun mikronutrien serta sistem imun pasien HIV/AIDS. Perubahan status nutrisi tersebut disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain yaitu anoreksia, hipermetabolik, hiperkatabolik, infeksi kronis, depresi, efek samping obat, radiasi, dan kemoterapi.⁵⁷

Pasien HIV anak dengan status gizi buruk memiliki persentase jumlah CD4 yang rendah dan keadaan tersebut berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi.⁵⁶

6) Kepatuhan minum obat dan lama terapi ARV

Sel CD4 merupakan target utama infeksi HIV dan deplesi sel CD4 merupakan petanda progresi infeksi HIV maka pengukuran jumlah CD4 merupakan petanda progresi penyakit yang sangat baik. Penelitian perjalanan penyakit infeksi HIV menunjukkan bahwa jumlah sel CD4 merupakan prediktor timbulnya AIDS. Selain itu, jumlah sel CD4 seringkali meningkat sebagai respon terapi ARV.¹⁸ Apabila pasien tidak patuh terhadap pengobatannya, virus secara cepat menghilangkan kerentanan terhadap kombinasi obat tersebut.⁵⁸ Selain itu akan menyebabkan penurunan *viral load* yang lambat sehingga terjadi viremia berkepanjangan. Adanya viremia berkepanjangan yang terpapar ARV akan menghasilkan suatu resistensi obat yang dapat membatasi keberhasilan terapi.⁵⁹ Resistensi akan obat dapat terjadi karena mutasi dari struktur genetik HIV yang berbentuk RNA, satu untai protein yang digunakan virus saat menginjeksi sel dan memproduksi virus baru.⁶⁰

Peningkatan yang cepat pada jumlah CD4 selama beberapa minggu pertama setelah memulai terapi ARV merupakan akibat dari redistribusi sel dari sistem *lymphoreticular*. Hal ini diikuti oleh periode berkepanjangan dan terjadi peningkatan kurang cepat yang dianggap

sebagian besar karena generasi sel CD4 naif melalui pembelahan sel atau dari kelenjar timus.⁴⁰

2.3 Berat badan

Gangguan pada pertumbuhan, termasuk kegagalan pertumbuhan (*Growt Failure*), dan penurunan berat badan secara drastis adalah komplikasi yang umum terjadi pada anak dengan infeksi HIV, hal ini berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas. Bayi yang terinfeksi HIV dengan pertumbuhan yang buruk memiliki risiko 5 kali lipat lebih besar dalam kematian dini.³⁰

Penelitian yang dilakukan pada anak yang terinfeksi HIV, awalnya terjadi penekanan laju pertumbuhan baik pada tinggi badan maupun berat badan serta mempengaruhi komposisi tubuh, khususnya *lean or free-fat mass*.³¹

Faktor-faktor yang mempengaruhi berat badan antara lain :

1) Usia

Usia merupakan prediktor yang signifikan terhadap komposisi tubuh pada pasien HIV/AIDS. Hal ini dikemukakan oleh Donald P Kotler dkk dalam *The American Journal of Clinical Nutrition*.⁶¹

2) Jenis kelamin

Jenis kelamin memiliki efek yang jelas terhadap perubahan komposisi tubuh selama infeksi HIV. Wanita kehilangan lebih banyak proporsi lemak tubuh bila dibandingkan dengan Pria. Ras dan lingkungan

juga mempunyai sedikit hubungan dengan perubahan komposisi tubuh selama infeksi HIV.⁶¹

3) Stadium klinis

Malnutrisi sering terjadi selama infeksi dan meningkat sejalan dengan progresivitas penyakit HIV. Hal ini terjadi bukan hanya karena infeksi dari HIV saja melainkan akibat manifestasi klinis atau stadium klinis yang semakin parah sehingga tubuh kekurangan nutrisi.⁶²

4) Asupan nutrisi

Tanpa dukungan nutrisi yang adekuat, stres metabolik akibat infeksi akan menimbulkan kehilangan berat badan dan rusaknya sel bagian tubuh organ vital. Penurunan berat badan 10-20% dari semula akan sangat mengurangi kemampuan daya tahan tubuh dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas, bahkan kehilangan 40% berat badan dapat menyebabkan kematian.⁵⁷

Nutrisi yang adekuat dapat mempertahankan dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh secara optimal. Dukungan nutrisi dapat meningkatkan respon klinis yang baik pada orang yang terinfeksi HIV yaitu dengan menurunkan kejadian komplikasi terkait HIV dan menghambat perkembangan penyakit HIV. Dengan demikian terjadi peningkatan kualitas hidup serta menurunkan mortalitas terkait penyakit.⁶³

Penurunan berat badan perlu mendapatkan perhatian lebih guna mencegah anak jatuh kedalam kondisi malnutrisi. Berbagai studi berbasis interaksi HIV dan nutrisi masih terbatas. Studi terpisah di antara anak HIV

positif di Uganda, yang hasilnya diterbitkan dalam *Journal of the International AIDS Society* menunjukkan bahwa menggunakan vitamin dan mineral dosis dua kali lipat tidak mempengaruhi perkembangan penyakit, serta tidak meningkatkan berat badan atau jumlah CD4.⁶⁴

Terdapat beberapa penelitian mengenai pemberian suplementasi makanan tambahan pada pasien HIV/AIDS, tetapi didapatkan hasil yang tidak sesuai pada perbaikan berat badan dan tidak ada manfaat pada kesintasan hidup pasien.⁶⁵

Faktor sosial ekonomi dan medik mungkin berhubungan dengan kuat atau tidaknya asupan nutrisi.⁶⁶ Tingkat pendidikan ibu menjadi prediktor penting dalam pertumbuhan anak yang terinfeksi HIV. Dalam penelitian yang dilakukan di Dar es Salaam, Tanzania, menemukan bahwa anak-anak dari ibu yang tidak menyelesaikan sekolah dasar mengalami penurunan pertumbuhan tahunan dibandingkan dengan ibu yang telah menyelesaikan sekolah dasar.⁶⁷

Berikut kategori status gizi anak menurut WHO:

Tabel 4. Kategori Status gizi anak menurut WAZ

Kategori Status gizi	Ambang batas (Z score)
Gizi baik	-2 sampai dengan +2
Gizi kurang	-3 SD sampai dengan < -2 SD
Gizi buruk	< -3 SD

Dikutip dari kepustakaan 68

5) Kepatuhan minum obat dan lama terapi

Penelitian yang dilakukan oleh Irene Ratridewi, dkk didapatkan hasil peningkatan berat badan setelah pengobatan dengan ARV lini

pertama.⁷ *Highly Active Retroviral Therapy* (HAART) memberikan efek positif pada pertumbuhan anak yang terinfeksi HIV-1. Suplementasi nutrisi meningkatkan kesehatan anak baik yang mendapatkan HAART maupun tidak.⁶⁹

Peningkatan berat badan yang diharapkan pada anak penderita HIV dapat dilihat dari tabel berikut:

Tabel 5. Peningkatan berat badan normal anak HIV yang diharapkan

Umur	Peningkatan berat badan
0-3 bulan	25-35 gram/hari
3-6 bulan	15-21 gram/hari
6-12 bulan	10-13 gram/hari
1-6 tahun	5-8 gram/hari
7-10 tahun	5-11 gram/hari

Dikutip dari kepustakaan 70

2.4 Pemantauan respon terapi antiretroviral

Keberhasilan terapi ARV dapat diketahui dengan monitoring, yaitu suatu kegiatan pemantauan secara klinis maupun laboratoris. Monitoring klinis di Unit Perawatan Intermediit Penyakit Infeksi dilakukan setiap hari bagi penderita yang menjalani rawat inap. Bagi penderita rawat jalan, monitoring dilakukan setiap minggu, empat minggu, atau 12 minggu sekali tergantung derajat beratnya penyakit. Umumnya penderita memilih 1-2 minggu sekali. Salah satu indikator klinis yang digunakan untuk monitoring yaitu perubahan berat badan.⁴² Menurut penelitian Nanang munif, dkk pada 6 bulan pertama terapi ARV menunjukkan peningkatan

berat badan pada saat awal terapi ARV. Peningkatan yang dialami sebagian besar pasien menunjukkan respon klinis yang baik terhadap terapi ARV.¹⁰ Seperti halnya penelitian yang dilakukan oleh Koethe JR, dkk peningkatan berat badan dalam 6 bulan pertama terapi ARV dikaitkan dengan respon klinis yang lebih baik dan mortalitas yang lebih rendah. Pasien yang mengalami peningkatan berat badan minimal 5 kg dalam 6 bulan pertama terapi telah menunjukkan peningkatan luaran klinis. Maka terdapat kemungkinan bahwa peningkatan sedikit berat badan dalam 6 bulan pertama terapi dapat meningkatkan luaran klinis pasien.⁷¹ Selain berpengaruh terhadap peningkatan berat badan, terapi ARV setelah 6 bulan juga menunjukkan perbaikan status gizi (*WAZ score*).⁷²

Pemeriksaan laboratorium rutin diperlukan untuk memonitor efek samping, deteksi dini infeksi oportunistik, penentuan progresivitas penyakit. Monitoring sistem imun terutama kadar CD4 dan *viral load* penting untuk melihat progresivitas dan respon terapi penyakit HIV/AIDS. WHO menganjurkan untuk fasilitas yang terbatas pada pemeriksaan *viral load* dapat mengikuti indikator klinis dan hitung CD4 untuk monitoring progresivitas dan respon terapi ARV. Hitung CD4 sering terkait manifestasi klinis, CD4 < 200sel/mm³ meningkatkan risiko oportunistik.⁴²

CD4 penting untuk penentuan kapan memulai terapi ARV dan saat yang tepat untuk menghentikan profilaksis terhadap organisme tertentu.⁴² Bila belum ada indikasi untuk terapi ARV lakukan evaluasi klinis dan nilai

CD4 setiap 3-6 bulan sekali, atau lebih sering pada anak dan bayi yang lebih muda.⁴ Penderita yang mendapatkan terapi ARV optimal diharapkan CD4 meningkat >100 sel/mm³ dalam 6-12 bulan pertama. Pemeriksaan CD4 perlu diulang setiap 3-6 bulan bagi penderita yang tanpa terapi dan 2-4 bulan yang dengan terapi ARV. Bagi penderita yang mendapatkan terapi ARV tetapi karena berbagai keterbatasan, maka pemeriksaan CD4 cukup tiap 6 bulan. Respon CD4 yang diharapkan dapat meningkat 50-60 sel/mm³ dalam 4 bulan pertama, dengan laju peningkatan 8-10 sel/mm³/bulan atau 100-150 sel/mm³/tahun.⁴²