

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan agen penyebab *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) dan AIDS merupakan tahap akhir dari infeksi HIV. AIDS didefinisikan sebagai kumpulan beberapa gejala atau penyakit yang disebabkan oleh suatu retrovirus sehingga dapat menurunkannya sistem kekebalan tubuh akibat infeksi oleh virus HIV, dengan menyerang dan merusak sel limfosit T *Cluster of differentiation 4* (CD4) yang merupakan sistem pertahanan tubuh, sehingga penderita rentan terhadap berbagai penyakit dan infeksi (Murtiastutik, 2008; Djoerban, 2009).

Penyakit HIV-AIDS merupakan masalah kesehatan global yang pernah dihadapi manusia. Selama kurun waktu 25 tahun, infeksi HIV telah berkembang dengan pesat, bermula dari beberapa kasus di area dan populasi tertentu hingga menyebar keseluruhan area, dan telah menjadi epidemi di seluruh dunia, internasional, termasuk Indonesia. Dalam waktu relatif singkat terjadi peningkatan jumlah pasien yang semakin melanda banyak negara. Saat ini tidak ada negara yang terbebas dari HIV-AIDS (Knoll *et al.*, 2007; Widoyono, 2011).

Penderita HIV-AIDS terus meningkat diseluruh dunia, secara global terdapat 34 juta orang hidup dengan HIV pada akhir tahun 2011 dan kematian akibat AIDS juga tak kalah tingginya. Sekitar 1.7 juta orang meninggal akibat AIDS. Pada tahun

2012 diperkirakan 35.3 juta orang terinfeksi virus HIV. Menurut perkiraan terbaru dari WHO ada 36.9 juta jiwa pada tahun 2014. Telah terjadi peningkatan 2.6 juta orang dari tahun 2011 (WHO, 2011, 2013, 2015).

Di Indonesia, masalah dan ancaman HIV-AIDS cukup mendapat perhatian, karena Indonesia adalah negara terbuka, sehingga kemungkinan masuknya AIDS cukup besar dan sulit dihindari. Indonesia merupakan salah satu negara yang mengalami peningkatan jumlah insiden infeksi HIV. Sejak tahun 2001-2011, Indonesia mengalami peningkatan lebih dari 25% infeksi HIV pada orang dewasa sekitar 15-49 tahun (WHO, 2011).

Kemenkes RI (2014) melaporkan hingga saat ini jumlah kasus HIV-AIDS sudah tersebar di 368 (72%) dari 497 kabupaten/kota di seluruh propinsi di Indonesia. Kasus HIV secara kumulatif mulai dari 1 april 1987 sampai dengan 30 september 2014 sebanyak 150.296 orang, dan kasus AIDS secara kumulatif 55.799 orang, serta 9.796 penderita meninggal. Angka kumulatif kasus AIDS nasional adalah 23.49 per 100.000 penduduk, Sumatera Barat menempati urutan ke 14 yaitu 19.64 % dari 33 propinsi. Secara kumulatif kasus HIV di propinsi Sumatera Barat adalah 1.136, dan kasus AIDS 952. Dilihat dari tahun ke tahun terjadi peningkatan kasus HIV-AIDS (Kemenkes RI, 2014).

Di RSUP DR.M.Djamil Padang hingga Agustus 2007 ditemukan 138 kasus dengan perincian tahun 2004 ; 4 kasus, 2005; 21 kasus, 2006; 47 kasus, 2007; 66 kasus (Ahmad, 2008) dan hingga Mei 2014 dijumpai 1006 kasus, 75% berjenis kelamin laki-laki, 80% berada pada usia produktif 25-50 tahun. Dari 72 pasien

HIV/AIDS rawat inap dalam 5 bulan terakhir didapatkan 22 orang diantaranya atau \pm 30% meninggal dan sebagian besar diantaranya adalah pasien AIDS (RS.M.Djamil, 2014). ditemukan Jumlah HIV/AIDS rawat inap sebanyak 312 orang dan 115 orang meninggal dunia, rata-rata 38 orang pertahun (Putri, 2015).

Virus HIV terdiri dari dua tipe, HIV-1, HIV-2, kedua tipe ini menyebabkan infeksi pada manusia. Diantara virus HIV yang dapat menimbulkan AIDS terutama HIV-1. HIV-1 adalah virus HIV yang dapat ditemukan diseluruh dunia dan pertama diidentifikasi oleh Luc Montainer di Institut Pasteur, Paris tahun 1983. HIV-2 hanya ditemukan di Afrika Barat berhasil diisolasi dari pasien di Afrika Barat tahun 1986 (Nasronudin, 2007; Jawetz *et al.*, 2011; Murtiastutik, 2008).

Sel yang menjadi target spesifik infeksi HIV adalah sel limfosit T CD4. Dimana sel ini berfungsi sentral dalam mengatur respon imun. Selain itu sel makrofag/monosit, sel dendrit juga merupakan target dari virus HIV. Terdapat banyak bukti bahwa molekul CD4 adalah reseptor HIV dengan afinitas tinggi, namun perlekatan pada molekul CD4 tidak cukup menyebabkan infeksi. Infeksi terjadi interaksi antara glikoprotein 120 dari protein virus HIV dengan molekul permukaan sel (co-reseptor) lainnya untuk dapat masuk ke dalam sel (Kresno, 2001; Vinay *et al.*, 2009; Bratawidjaja, 2014).

Pada mulanya sistem imun tubuh mengendalikan infeksi HIV, namun dengan perjalanan dari waktu ke waktu HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel limfosit T CD4. Virus HIV masuk kedalam tubuh melalui jaringan mukosa dan darah, virus pertama kali menginfeksi sel T, sel dendrit dan makrofag. Dimana ke dua sel

mempunyai molekul CD4, Infeksi akan terjadi di jaringan limfoid dan virus akan menjadi laten untuk jangka waktu yang panjang. Makrofag resisten terhadap efek sitopatik HIV-1 dan menghasilkan virus dalam waktu yang cukup lama pada pasien yang terinfeksi virus (Vinay *et al.*, 2009; Kumar *et al.*, 2014).

Para klinisi telah melakukan pemeriksaan jumlah sel T CD4 pasien sebagai indikator penurunan sistem imun dan untuk memantau risiko progresivitas dari infeksi HIV. Virus HIV mengalami replikasi dan meninggalkan CD4 yang hancur, selanjutnya mencari dan menginfeksi CD4 yang baru sehingga jumlah CD4 dalam tubuh semakin rendah (Kresno, 2001; Bratawidjaja, 2014).

Mekanisme penurunan jumlah sel T CD4 pada penderita HIV melalui apoptosis sel, apoptosis terjadi pada limfosit T CD4 yang teraktivasi sebelumnya oleh *antigen presenting cells* (APC) serta ikatan dengan glikoprotein 120/41 pada reseptor CD4, mekanisme ini dikenal dengan *activation-induced cell death*. Peningkatan aktivitas imun oleh protein virus HIV menyebabkan adanya disregulasi sitokin terutama peningkatan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada makrofag, Sehingga mengakibatkan apoptosis pada sel T CD4 (Herbein *et al.*, 2007; Fevrier *et al.*, 2011).

TNF- α terlibat dalam manifestasi klinis penyakit HIV-AIDS, perbedaan genotip dapat mempengaruhi regulasi transkripsi terutama diproduksi oleh makrofag, sel mast dan sel T, dengan fungsi utamanya mengatur sel imunitas, merangsang apoptosis, aktivasi makrofag dan sel T sitotoksik, menyebabkan reaksi radang, perkembangan tumor dan merangsang replikasi virus. Sedangkan IL-2 di buat oleh

sel T dengan peran utama membantu perkembangan sel T *cytotoxic* CD8, T CD4, sel B, meningkatkan daya bunuh makrofag dan mengatur perbanyakan sel-sel T (Singh *et al.*, 2014; Bratawidjaja, 2014).

Produksi TNF- α berlebih diketahui terkait dengan berbagai penyakit autoimun, dan infeksi patologi. Beberapa penyelidikan menunjukkan bahwa TNF- α terlibat dalam patogenesis infeksi HIV-1, karena dapat diproduksi secara berlebihan oleh orang yang terinfeksi. Peningkatan kadar TNF- α melalui aktivasi makrofag yang disebabkan oleh protein virus HIV. Dari beberapa studi mendapatkan adanya peranan beberapa protein dari virus HIV yaitu protein Nef, Tat Vpr, gp 120 dalam menginduksi peningkatan ekspresi gen TNF- α , sehingga meningkatkan produksi TNF- α di makrofag (Tachado *et al.*, 2005; Mangino *et al.*, 2011; Kumar, 2014).

Suatu kajian dari Herbein (2010) juga menyimpulkan bahwa pada suatu infeksi HIV tahap lanjut interaksi antara protein permukaan gp120 dari suatu virus HIV dengan reseptor CD4 serta ko-reseptor CXCR4/CCR5 sel host akan menstimulasi jalur transduksi sinyal seperti MAPK, faktor transkripsi NF-kB yang akan memicu terjadinya overekspresi m-RNA dari TNF- α pada sel-sel mononuklir darah perifer, sehingga meningkatkan produksi TNF- α (Herbein *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2005; Dezube *et al.*, 1992).

Konsentrasi tinggi TNF- α dapat mempengaruhi replikasi HIV melalui ekspansi klonal dari limfosit T yang terinfeksi, selain itu TNF- α dapat menginduksi apoptosis secara cepat pada sel T helper, sehingga dapat mempercepat laju deplesi sel T pada infeksi HIV (Silvia *et al.*, 2010).

Tingginya tingkat kadar TNF- α secara signifikan dalam plasma juga telah ditemukan pada orang terinfeksi HIV-1 (Singh *et al*, 2014). Hal yang serupa juga ditemui oleh Ownby (2009). Dengan tingginya kadar TNF- α pada penderita AIDS dapat dilihat dari penelitian Fadrian (2015) dengan melakukan intervensi terhadap penurunan kadar TNF- α pada penderita AIDS.

Jumlah sel T CD4 merupakan cara yang terpercaya dalam menilai status imunitas orang dengan HIV-AIDS (Depkes RI, 2007). Jumlah sel CD4 normal berkisar antara 500-1500 sel/ μ l (> 29% limfosit total) dan CD4 < 200 sel/ μ l (<14%) berisiko untuk mendapatkan infeksi oportunistik (Kresno, 2001).

Beberapa studi menemukan hubungan positif antara jumlah limfosit dan jumlah CD4 pada orang terinfeksi HIV-AIDS (Swity, 2013). Semakin rendahnya kadar CD4 < 200 sel makin berat derajat klinis yang dialami orang terinfeksi HIV-AIDS. (Sompa *et al*, 2012). Stadium lanjut dari HIV sering diikuti oleh infeksi oportunistik yang menunjukkan rendahnya kadar CD4 dan meningkatnya viral load (Smiyth *et al.*, 2007).

Berdasarkan uraian masalah di atas penulis tertarik untuk mengetahui lebih lanjut tentang “perbedaan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* berdasarkan jumlah CD4 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* berdasarkan jumlah CD4 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* Berdasarkan Jumlah CD4 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah CD4 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*
2. Mengetahui kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*.
3. Menganalisis perbedaan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara CD4 ≤ 200 dengan CD4 > 200 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk berbagai komponen antara lain:

1.4.1 Bagi Akademik

Menambah khasanah ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar TNF- α berdasarkan jumlah CD4 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*.

1.4.2 Bagi Klinisi

Dengan adanya perbedaan kadar TNF- α antara CD4 \leq 200 dengan CD4 $>$ 200 pada penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus*. Dapat memberikan pedoman kepada klinisi untuk mempertimbangkan pemberian terapi pada penurunan kadar TNF- α dilihat dari jumlah CD4.

