

BAB I PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Penelitian

Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) masih menjadi masalah kesehatan global yang kompleks dengan tantangan biologis, imunologis, dan perilaku yang saling berkaitan. Meskipun terapi antiretroviral (ART) telah berhasil menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat HIV, kemampuan individu untuk mencapai dan mempertahankan supresi viral load secara optimal sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik dari aspek genetic, imunolgik maupun lingkungan (Cribbs et.al.,2020; Verma & Shakya,2021).

Salah satu faktor genetik penting yang memengaruhi kerentanan dan perjalanan infeksi HIV adalah polimorfisme gen CCR5, khususnya varian CCR5- Δ 32, yaitu delesi 32 basa yang mengakibatkan kerusakan pada reseptor CCR5. Reseptor ini merupakan salah satu ko-reseptor utama yang digunakan oleh HIV-1 untuk memasuki sel target, terutama sel T CD4+. Tanpa reseptor ini, HIV tidak dapat menginfeksi manusia. Virus HIV kemudian masuk ke dalam sel melalui reseptor CD4 dan koreseptor CCR5 atau CXCR4, memulai replikasi dan penyebaran sistemik (Djiadeu et al., 2023; Globerman J et al., 2017; Passmore et al., 2016; Ronsard et al., 2019) .

Ekspresi reseptor ini dipengaruhi oleh polimorfisme CCR5, yang akan memberikan perlindungan atau tidak terhadap progresi infeksi HIV. Polimorfisme yang paling terkenal pada gen CCR5 adalah mutasi penghapusan 32 basa DNA yang disebut CCR5- Δ 32. Mutasi ini menyebabkan protein CCR5 yang dihasilkan tidak berfungsi atau tidak diekspresikan pada hingga virus HIV kesulitan untuk masuk ke dalam sel inang. Individu dengan ot CCR5- Δ 32/ Δ 32 menunjukkan resistensi hampir total terhadap infeksi HIV, igot CCR5- Δ 32/wt memiliki tingkat progresi yang lebih lambat dibandingkan



individu dengan gen normal CCR5-wt/wt (Cribbs et al., 2020; Presti & Pantaleo, 2017a; Verma & Shakya, 2021).

Tipe polimorfisme CCR5 pada populasi sebagian besar ditemukan pada populasi Kaukasia, di mana sekitar 93% individu Kaukasia membawa alel tersebut, dibandingkan dengan 10% pada populasi Eropa dan 3% pada populasi Afrika. Pada populasi Kaukasia ditemukan homozigositas CCR5-Δ32/Δ32 sekitar 1%, sedangkan heterozigositas CCR5-Δ32/wt hingga 20%. Virus HIV kemudian masuk ke dalam sel melalui reseptor CD4 dan koreseptor CCR5 atau CXCR4, memulai replikasi dan penyebaran sistemik (Djiadeu et al., 2023; Globberman J et al., 2017; Passmore et al., 2016). . (Ellwanger, Kulmann-Leal, Kaminski, et al., 2020; Ni et al., 2018a).

Selain faktor genetik, faktor imunologis seperti kadar Langerin dan Interleukin-12 (IL-12) berperan penting dalam pengendalian infeksi HIV. Langerin, yang merupakan reseptor tipe C dan diekspresikan oleh sel Langerhans di mukosa, apabila kadarnya tinggi, dapat berfungsi sebagai pertahanan awal terhadap infeksi HIV melalui mekanisme internalisasi dan degradasi virus, serta bersifat protektif dengan mencegah penyebaran virus ke sel T CD4+ (Kervevan et al., 2021a; Maarifi et al., 2020; Rhodes et al., 2021a).

Interleukin-12 (IL-12) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam respons imun seluler terhadap HIV melalui aktivasi sel T dan sel *natural killer* (NK) dalam mengontrol replikasi virus melalui jalur *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL), jalur ini akan meningkatkan aktivitas sitotoksik, dan berperan penting dalam resistensi host terhadap infeksi HIV. Defisiensi IL-12 berkontribusi terhadap kegagalan sistem imun dalam mengendalikan infeksi HIV (Edunuganti et al., 2020).



, faktor risiko perilaku, khususnya perilaku seksual utama seperti paparan seksual
dan insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif tanpa pelindung turut

memengaruhi kerentanan terhadap infeksi dan kegagalan supresi virus. Pada kelompok dengan risiko paparan seksual ini dapat terjadi trauma pada jaringan genital, termasuk mikrotrauma pada mukosa anal dan vagina yang akan dapat mempermudah masuknya HIV ke dalam tubuh. Meskipun hubungan seksual oral bukan aktivitas utama, hanya sebagai variasi dalam hubungan seksual, akan tetapi secara patofisiologis, mukosa oral meskipun sebenarnya memiliki perlindungan alami yang relatif kuat terhadap HIV karena lapisan epitel yang lebih tebal dan keberadaan enzim proteolitik serta protein antimikroba seperti SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor), Namun, bila terdapat perlukaan mukosa, gingivitis, sariawan, atau adanya prosedur dental yang membuka akses pembuluh darah, maka virus dapat masuk dan menginfeksi sel target seperti sel CD4⁺ T, makrofag, dan sel Langerhans, namun dalam penelitian ini tidak dilakukan analisis. Interaksi antara faktor perilaku ini dengan variabel genetik dan imunologis dapat memodulasi dinamika virus dan efektivitas supresi viral load (Maharani et al., 2021; Januraga et al., 2023; Globerman J et al., 2017; Hertoghs et al., 2019b) .

Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme genetik CCR5-Δ32/wt dengan penurunan risiko infeksi HIV-1. Pada individu yang sehat, polimorfisme CCR5-Δ32, khususnya pada genotipe homozigot CCR5-Δ32/Δ32, terbukti memberikan perlindungan yang sangat kuat terhadap infeksi HIV-1. Sementara itu, genotipe heterozigot CCR5-Δ32/wt diketahui dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi HIV-1, namun juga menunjukkan efek protektif terhadap infeksi HIV-1 apabila dibandingkan dengan populasi kontrol yang tidak terinfeksi HIV (Ni et al., 2018b; Nkenfou et al., 2013).



Penelitian (Rhodes et al., 2019) mengamati peran SD dalam distribusi dan diri terhadap infeksi HIV, sekresi sitokin pro-inflamasi dan antivirus di tempat

infeksi terutama dalam darah perifer dan saluran anogenital (tempat di mana penularan seksual HIV terjadi).

Penelitian (Ni et al., 2018b; Nkenfou et al., 2013) mendapatkan risiko paparan HIV dan hepatitis C virus lebih tinggi pada populasi seks anal dibanding seks pervaginam. Penelitian lain dari (Pena-Cruz et al., 2018) mendapatkan replikasi virus HIV-1 lebih lambat pada paparan seksual pervaginam dibanding heteroseksual atau LSL. Sedangkan penelitian (Passmore et al., 2016) mendapatkan kejadian peradangan genital berkontribusi terhadap risiko tinggi penularan HIV pada wanita Afrika. Penelitian (Djiadeu et al., 2023) mendapatkan kemungkinan risiko paparan virus HIV-1 populasi seks anal kisaran 1/10-1/1600, sedangkan populasi seks pervaginam kisaran 1/200 – 1/2000. Penelitian (Tully et al., 2016) menemukan bahwa efek proteksi terhadap paparan virus HIV-1 lebih tinggi pada kelompok yang tidak melakukan seks anal dibanding kelompok yang melakukan dan pada pengguna narkoba suntik. Penelitian (Kelley et al., 2017) mendapatkan bahwa dibandingkan dengan pria yang tidak pernah melakukan hubungan seks anal, mukosa rektum pada kelompok yang terlibat dalam hubungan seks anal meskipun menggunakan kondom akan memiliki fenotip berbeda yang ditandai dengan tingkat sel Th17 yang lebih tinggi, proliferasi sel T CD8 yang lebih besar dan produksi sitokin pro-inflamasi meningkat serta kelainan molekuler dikaitkan dengan risiko cedera mukosa.

Penelitian yang mengintegrasikan faktor genetik (polimorfisme CCR5), imunologis (kadar langerin dan IL-12), serta faktor perilaku (paparan seksual) dalam satu analisis terhadap supresi virus HIV masih terbatas, terutama di populasi Asia Tenggara. Meskipun masing-masing faktor (imunologis, genetik, dan perilaku) telah diteliti secara terpisah, masih terbatas penelitian yang



yang spesifik mengkaji hubungan antara polimorfisme CCR5-Δ32, kadar langerin, kadar IL-12, dan paparan seksual terhadap supresi virus HIV yang sangat penting dalam

memahami fenomena kompleks yang menyebabkan supresi virus HIV, karena pada pasien HIV yang diberikan pengobatan ARV didapatkan hasil respon supresi virus yang berbeda meskipun diberikan regimen ARV yang sama, pasien tanpa komorbid, dan kepatuhan minum ARV yang baik, sehingga kami menjadikan dasar untuk melakukan penelitian ini.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana hubungan polimorfisme gen CCR5, kadar langerin, kadar interleukin-12 (IL-12), risiko paparan seksual anal reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif berkorelasi positif dan signifikan dengan supresi viral load hiv pada orang dengan HIV (ODHIV).

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum:

Untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen CCR5, kadar langerin, kadar interleukin-12, risiko paparan seksual anal reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif dengan supresi *Viral Load HIV* pada ODHIV.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan Polimorfisme Gen CCR5, kadar Langerin, kadar IL-12, risiko paparan reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif dengan supresi viral load pada ODHIV.



2. Menganalisis faktor yang paling berperan pada hubungan antara Polimorfisme Gen CCR5, kadar Langerin, kadar IL-12, risiko paparan seksual anal reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif dengan supresi *Viral Load* pada ODHIV.

1.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai hubungan antara Polimorfisme Gen CCR5, kadar Langerin, kadar Interleukin-12 (IL-12), risiko paparan seksual anal reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif dengan supresi *Viral Load* pada ODHIV dan menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

I.4.2. Manfaat Klinis

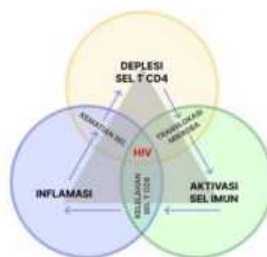
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi nyata dalam memahami interaksi antara faktor genetic (polimorfisme CCR5), imunologis (langerin dan IL-12), dan perilaku (paparan seksual) yang dapat digunakan untuk pengembangan strategi pengobatan, profilaksis dan prediksi prognosis yang lebih optimal untuk tatalaksana HIV/AIDS di masa depan.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Patogenesis infeksi HIV

Seiring dengan kemajuan di bidang imunologi dan biologi molekuler, pemahaman mengenai imunopatogenesis infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) semakin berkembang. Telah diketahui bahwa HIV memiliki tropisme terhadap sel limfosit T CD4+, yang mengakibatkan penurunan jumlah serta gangguan fungsi sel tersebut selama perjalanan infeksi. Mekanisme patogenetik yang mendasari proses ini kini semakin dapat dijelaskan secara rinci. Infeksi HIV diketahui memengaruhi hampir seluruh aspek sistem imun, baik imunitas bawaan maupun imunitas adaptif, mencakup respons seluler dan humoral. (De Witte et al., 2007; Merad et al., 2008; Van Der Sluis et al., 2015; Van Der Vlist & Geijtenbeek, 2010)



ambar 1. Trias imunopatogenesis infeksi HIV (Passos et al., 2018)



Respons imun terhadap infeksi HIV, meskipun bertujuan untuk mengeliminasi dan menekan replikasi virus, justru memicu aktivasi sistem imun yang persisten akibat ketidakmampuan sistem imun untuk sepenuhnya membersihkan HIV dari sel dan organ tubuh. Aktivasi imun kronik ini telah terbukti berasosiasi secara langsung dengan progresivitas penyakit HIV. Berbagai studi menunjukkan bahwa replikasi HIV merupakan faktor utama yang memicu kondisi inflamasi kronik, yang ditandai oleh peningkatan berbagai penanda inflamasi pada orang dengan HIV (ODHIV). Penurunan jumlah sel T CD4⁺, inflamasi sistemik, dan aktivasi imun yang menetap membentuk trias patogenetik utama dalam perjalanan infeksi HIV, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1.(De Witte et al., 2007; Merad et al., 2008; Passos et al., 2018; Van Der Sluis et al., 2015; Van Der Vlist & Geijtenbeek, 2010)

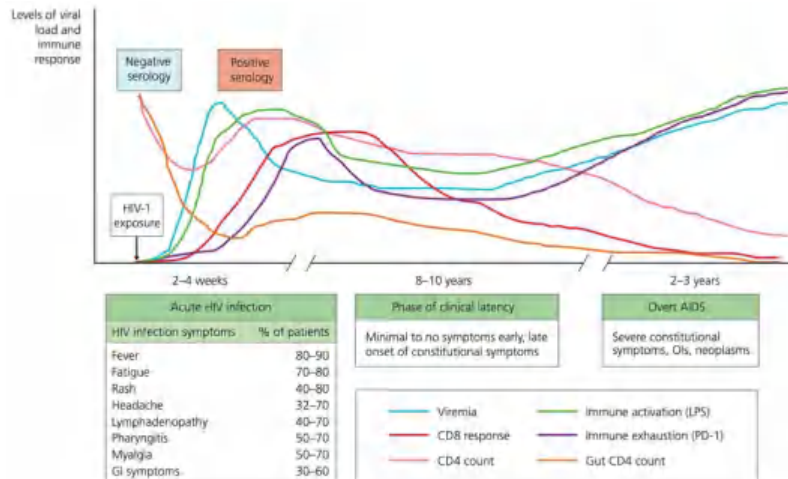
II.1.1. Perjalanan Infeksi HIV

Perjalanan infeksi HIV dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu 1) infeksi akut, 2) infeksi kronik (asimtomatik dan simptomatik) dan 3) AIDS (gambar 2).(Presti & Pantaleo, 2017b). Sebagian besar kasus HIV akan mencapai stadium AIDS dalam waktu rata-rata 10-11 tahun (typical progressor), ada yang sangat progresif dan berkembang menjadi AIDS dalam waktu kurang dari 5 tahun (rapid progressor).

Sebagian kecil (2%) infeksi HIV progresivitas sangat lambat, mampu mempertahankan CD4⁺ lebih dari 500 sel/mm³ dan viral load kurang dari 10000 kopi/mL tanpa terapi antiretrovirus (ARV) dalam waktu lebih dari 10 tahun yang disebut long-term non-progressor (LTNP). Sebagian kecil lagi dari LTNP merupakan elite controller, yang mampu mempertahankan viral load kurang dari 50 kopi/mL selain CD4⁺ lebih tetap lebih dari 500 sel/mm³ dalam waktu minimal 12 bulan

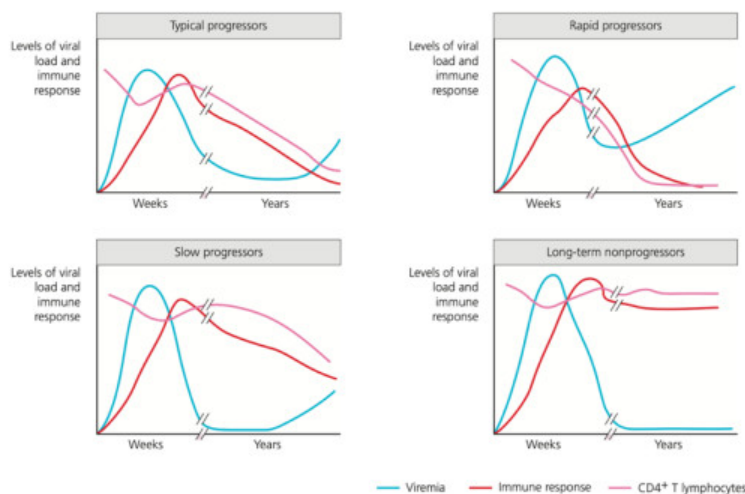
(et al., 2022; Presti & Pantaleo, 2017b)





Gambar 2. Respon imun, viral load dan kinetic selama fase infeksi HIV-1 (Presti & Pantaleo, 2017)

Progresivitas penyakit ditentukan oleh kadar virus dalam plasma, jumlah limfosit T CD4+ dan respons imun spesifik baik seluler maupun humoral. Tingginya titer RNA HIV setelah menurun dari puncaknya saat serokonversi yang disebut viral set point, menentukan prognosis kecepatan progresivitas penyakit. (Masenga et al., 2023a; Presti & Pantaleo, 2017b; Sugawara et al., 2022a)



Gambar 3. Berbagai tipe timeline infeksi HIV (Presti & Pantaleo, 2017b)



II.1.2. Interaksi HIV dan sel pejamu pada infeksi akut

HIV terutama ditularkan melalui mukosa genital melalui media darah, semen, atau sekret vagina, dengan limfosit T CD4⁺ sebagai target utama infeksi. Virus memasuki sel melalui ikatan dengan reseptor CD4⁺ dan koreseptor kemokin CCR5 atau CXCR4, serta dapat menginfeksi sel lain yang mengekspresikan reseptor serupa seperti monosit, makrofag, dan sel dendritik. Infeksi juga dapat terjadi secara independen dari CD4⁺, seperti pada astrosit dan sel epitel ginjal. Setelah masuk ke dalam sel, RNA virus diubah menjadi DNA oleh enzim reverse transcriptase (RT), lalu diintegrasikan ke dalam genom sel hospes dan memprogram sel tersebut untuk mensintesis komponen virus. Selama proses replikasi, materi genetik virus ikut diwariskan setiap kali sel hospes mengalami pembelahan (Monaco et al., 2017)

Untuk meneliti urutan perubahan seluler yang terjadi pada fase awal penularan seksual, dipakai model rhesus monkey dan simian immunodeficiency virus (SIV). Pada model ini, sel dendritik jaringan (sel langerhans) yang ada di lamina propria mukosa vagina menjadi target pertama. (Pena-Cruz et al., 2018) Seperti diketahui, sel dendritik dapat bertindak sebagai antigen presenting cell (APC) yang dapat merangsang limfosit T naif, karena sel dendritik mengekspresikan molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I, MHC kelas II dan molekul kostimulator pada permukaannya. Dengan adanya kemokin yang spesifik, sel dendritik menarik limfosit T naif untuk memulai respons imun spesifik dan mengangkut HIV ke kelenjar limfe terdekat. Ketika sel langerhans bertemu dengan HIV pada epitel vagina, maka dia akan terinfeksi atau menangkap HIV untuk dibawa ke kelenjar limfe iliaka interna, menuju daerah sel limfosit T dan mempresentasikan HIV kepada sel limfosit T spesifik yang teraktivasi. (Botting et



Pada infeksi primer ini HIV yang ditularkan 95% strain M- tropik atau R5. Walaupun sel dendritik dapat membawa strain HIV R5 dan X4 ke kelenjar limfe terdekat, namun hanya envelope strain R5 saja yang mempunyai kemampuan untuk mentransmisikan sinyal untuk mengaktifkan limfosit CD4+ dan merekrutnya dengan mekanisme kemotaksis. Adanya perbedaan ekspresi koreseptor antara strain R5 dan X4 dan kemampuan unik dari envelope strain R5 inilah yang dapat menjelaskan mengapa strain yang ditransmisikan terutama strain R5 pada infeksi akut atau primer. Alasan lainnya adalah berikut: strain R5 mempunyai banyak sel target yang rentan selama aktivasi imun, dapat menginfeksi sel yang tidak teraktivasi, dapat menginfeksi sel makrofag dan sel dendritik, juga menginfeksi sel CCR5 CD4+ dari saluran cerna, juga kurang dikenal oleh sel imun seperti sel T sitotoksik (CTL), dan produksi progenitor strain R5 lebih tinggi pada sel yang terinfeksi.(Dalmau et al., 2014)

Dua hari setelah infeksi (pada rhesus), HIV dapat ditemukan dalam jaringan limfoid dan dengan cepat menyebar ke seluruh sistem limfatik. Akhirnya HIV mencapai sirkulasi darah dan replikasinya dapat dideteksi dalam plasma lima hari setelah infeksi (berkisar antara 4-11 hari). Hal ini juga tergantung dari apakah ada kerusakan barier mukosa yang memudahkan masuknya HIV, seperti inflamasi dan infeksi (servitis, uretritis, ulkus genitalis). Segera setelah infeksi, akan terjadi replikasi HIV yang sangat tinggi, ditemukan sejumlah 10^6 kopi/ml RNA HIV, puncaknya tercapai dalam 4-8 minggu, lalu akan menurun secara drastis hingga kadar yang disebut viral set point. (Robb & Ananworanich, 2016). Secara klinis selama infeksi HIV akut timbul gejala menyerupai infeksi mononukleosis atau flu like syndrome, berupa demam sakit kepala, mual, muntah, nyeri otot, dan pembesaran kelenjar getah bening. Gejala ini hanya bisa dikenali atau diingat oleh sebagian kecil orang karena sering kali tidak menimbulkan keluhan yang signifikan. Gejala ini hanya bisa dikenali atau diingat oleh sebagian kecil orang karena sering kali tidak menimbulkan keluhan yang signifikan. (Passos et al., 2018)



Dalam beberapa jam akan terjadi respons mobilisasi sistem imun bawaan berupa aktivasi non spesifik sel makrofag, sel natural killer (NK), komplemen dan pelepasan sitokin proinflamasi. Perangsangan pada sistem imun adaptif berupa respons antibodi humoral dengan terbentuknya antibodi netralisasi dan respons imun seluler berupa meningkatnya sel limfosit T sitotoksik CD8 yang melisis sel-sel yang terinfeksi dan pelepasan kemokin oleh sel T dan makrofag yang sudah teraktivasi. Kemokin termasuk RANTES, MIP-1 alfa, MIP-1 beta berusaha mencegah infeksi dengan memblokir reseptor kemokin untuk masuknya HIV ke dalam sel. Dalam 2-4 minggu akan terjadi peningkatan jumlah sel limfosit total yang disebabkan karena tingginya subset limfosit CD8 sebagai bagian dari respons imun seluler terhadap HIV. Pada infeksi akut replikasi virus sangat cepat, infeksi menyebar luas, terutama ke sel limfosit T. (Monaco et al., 2017)

Terapi kombinasi terapi antiretrovirus (ARV) atau highly active antiretroviral therapy (HAART) akan memulihkan jumlah sel T CD4+ dalam darah, namun tidak dapat memulihkan jumlah sel T CD4+ di saluran cerna dan mengurangi jumlah reservoir laten seperti terlihat pada gambar 4. Karena itu, saat paling baik untuk memulai terapi ARV adalah saat infeksi akut. Namun, tidak mudah bagi pasien atau dokter untuk mengenal stadium infeksi akut ini karena gejalanya umumnya ringan. (Cattin et al., 2019)

II.1.3. Infeksi HIV kronik dan fase lanjut

Sekitar 3-6 bulan setelah fase infeksi akut, sebagian besar akan masuk ke fase asimtomatik, setelah kadar virus mencapai set point, seringkali HIV-RNA kurang dari 20.000 kopi/mL. Ini menunjukkan adanya respons antiviral baik dari imun bawaan maupun imun adaptif.



ada faktor mannose binding lectins (MBLs) dan komplemen. Selain itu anti Natural Killer (NK), dan sel T memegang peranan. Sel limfosit T sitotoksik CD8 dapat mengontrol infeksi akut oleh virus, karena dia bisa mengenal dan

menghancurkan sel yang terinfeksi. Pada infeksi HIV sejak awal ditemukan tingginya jumlah sel limfosit T CD8 sitotoksik. Limfosit CD8 sitotoksik yang teraktivasi oleh HIV ini akan mengeluarkan sejumlah solubel sitokin (termasuk CAF), yang dapat menghambat replikasi HIV dalam limfosit CD4+ (invitro) tanpa menyebabkan sel lisis. Keadaan seperti ini juga terjadi pada infeksi HIV akut, bahkan sebelum serokonversi.(Alrubayyi et al., 2022; Robb & Ananworanich, 2016)

Infeksi HIV pada sel T CD4+ yang teraktivasi menyebabkan perluasan sel T efektor CD8 (sel limfosit T sitotoksik) spesifik virus yang pertama kali didapat. Penurunan jumlah sel T CD4+ terjadi sebagai akibat efek sitopatik virus, sitolisis yang diperantarai sel limfosit T sitotoksik, dan aktivasi imun serta apoptosis sel sekitar. Sel T CD4+ berproliferasi dan menjadi semakin teraktivasi, lalu menyebabkan makin rentan terhadap infeksi virus. Sejalan dengan bertambahnya mutasi pada populasi virus orang tersebut, respons sel T sitotoksik yang ada makin tidak mampu melawan virus, dan respons imun baru harus dibentuk kembali, makin melanggengkan aktivasi imun dan penurunan sel T CD4+. Setelah bertahun-tahun, kemampuan membentuk CD4+ dan CD8 berkurang, dan mempercepat progresivitas ke fase AIDS seperti terlihat di gambar 5. (Ortiz & Silvestri, 2009; Robb & Ananworanich, 2016)

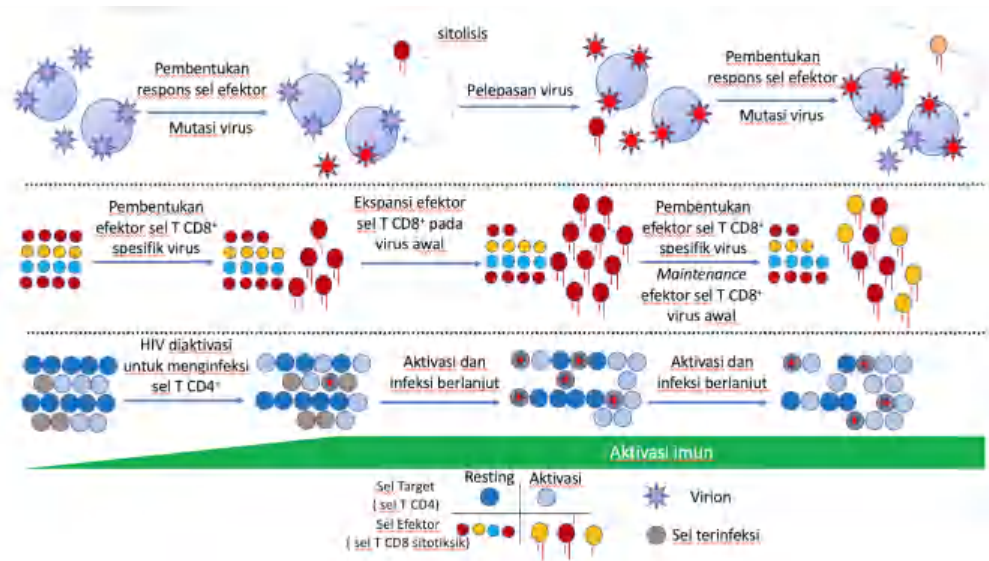
HIV masuk ke dalam tubuh manusia melalui berbagai cara yaitu secara vertikal, horizontal, dan transeksual. Jadi HIV dapat mencapai sirkulasi sistemik secara langsung dengan diperantarai benda tajam yang mampu menembus dinding pembuluh darah atau secara tidak langsung melalui kulit dan mukosa yang tidak intak. Meskipun berbagai sel dapat menjadi target dari HIV, ada dua target utama infeksi HIV yaitu sistem imunitas tubuh dan sistem saraf pusat, tetapi virion HIV



rang limfosit T. Jumlah limfosit T penting untuk menentukan progresivitas HIV ke AIDS. Limfosit T menjadi sasaran utama HIV karena memiliki reseptor

CD4⁺ yang merupakan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap HIV. Limfosit CD4⁺ berfungsi untuk mengkoordinasikan sejumlah fungsi imunologis yang penting. Hilangnya fungsi tersebut menyebabkan gangguan respon imun yang progresif. (Bracq et al., 2018; Haase, 2010)

Di dalam tubuh, partikel virus bergabung dengan sel DNA pasien, sehingga satu kali seseorang terinfeksi HIV, seumur hidup akan tetap terinfeksi. Dari semua orang yang terinfeksi HIV, sebagian berkembang menjadi tahap AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi AIDS sesudah 10 tahun dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS, dan kemudian meninggal. Perjalanan penyakit tersebut menunjukkan gambaran penyakit yang kronis, sesuai dengan kerusakan sistem kekebalan tubuh yang bertahap. (Robb & Ananworanich, 2016)



Gambar 4.

Aktivasi immune exhaustion (Ortiz & Silvestri, 2009)

Perjalanan penyakit HIV merupakan perjalanan interaksi HIV dengan sistem imun tubuh.



yang menunjukkan terjadinya interaksi virus dan hospes yaitu fase akut, fase krisis. Fase akut menandakan respon imun tubuh yang masih imunokompeten HIV walaupun jumlah virus sendiri mengalami peningkatan pada fase ini. Secara

klinis, fase tersebut ditandai oleh penyakit yang sembuh dengan sendirinya yaitu 3 sampai 6 minggu setelah terinfeksi HIV. Beberapa gejala dapat muncul berupa radang tenggorokan, nyeri otot (mialgia), demam, ruam kulit, dan terkadang radang selaput otak (meningitis asepsis) karena produksi virus yang tinggi (viremia) sedang terjadi dan penyebaran virus ke dalam jaringan limfoid, serta penurunan jumlah sel T CD4+. Beberapa lama kemudian, respon imun spesifik terhadap HIV muncul yang diperantarai oleh sel T CD8+ (sel T pembunuh, *T sitotoksik cell*) dan menyebabkan penurunan jumlah virus dan peningkatan jumlah CD4+ kembali. (Masenga et al., 2023b; Presti & Pantaleo, 2017a; Robb & Ananworanich, 2016)

Selama fase kronik asimtomatik, merupakan keseimbangan yang dinamis antara pejamu dan HIV saat respon imun seluler dan humoral tetap aktif, sehingga sel limfosit CD4+ jumlahnya masih tinggi, RNA HIV masih tetap rendah. HIV dapat menghindar dari surveilans imun karena sudah terjadi integrasi DNA provirus ke gen sel pejamu, mutasi virus sangat cepat, adanya protein virus yang bersifat menekan imun, seperti gp 120 yang menyebabkan limfosit CD4+ menjadi anergi dan zat ekstraseluler dapat bersifat seperti toksin yang merangsang apoptosis sel limfosit CD4+ dan menekan sistem imun. (Apt et al., 2020; Dalmau et al., 2014; Monaco et al., 2017)

Fase kronik ditandai dengan adanya replikasi virus terus menerus dalam sel T CD4+ yang berlangsung bertahun-tahun hingga sistem imun tubuh mulai melemah, sementara replikasi virus sudah mencapai puncaknya dan akan mencapai ke fase krisis yang ditandai dengan hilangnya kemampuan sistem imun, meningkatnya jumlah virus dalam darah (*viral load*) dan gejala klinis yang berarti. Pasien mengalami demam lebih dari 1 bulan, lemah, penurunan berat badan dan diare

kronis. Hitung sel T CD4+ berkurang sampai dibawah 500/ μ L. Tanpa pengobatan, pasien HIV sindrom AIDS setelah fase kronik dalam jangka waktu 7 sampai 10 et al., 2016; Peressin et al., 2011)



Ketika mutasi bertambah dalam populasi virus host, respons sel limfosit T sitotoksik kehilangan kemampuan untuk secara efektif memerangi sebagian besar virion, dan respons baru harus dihasilkan, sehingga siklus tersebut mengganggu aktivasi sistem imun dan penurunan jumlah sel T CD4+ yang sedang berlangsung. Selama bertahun-tahun, kemampuan untuk menghasilkan sel T CD4+ dan CD8 baru menurun, sehingga mempercepat perkembangan menjadi AIDS. (Amu et al., 2013; Robb & Ananworanich, 2016)

Penurunan jumlah sel limfosit CD4+ akibat infeksi HIV disebabkan oleh beberapa faktor yaitu efek sitopatik langsung HIV terhadap sel limfosit CD4+ dan progenitornya, induksi apoptosis melalui aktivasi imun, destruksi stem sel dan stroma sumsum tulang, sitotoksitas sitokin, dan destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar thymus sehingga produksi sel baru tidak terjadi. Limfosit CD4+ berfungsi mengkoordinasikan sejumlah fungsi imunologis yang penting, sehingga hilangnya fungsi tersebut menyebabkan gangguan respons imun yang progresif. (Kervevan et al., 2021a; Passos et al., 2018)

II.1.4. Aktivasi imun pada infeksi HIV

Aktivasi imun merupakan respons natural tubuh terhadap infeksi yang perlahan akan mereda setelah infeksi selesai untuk mencegah terjadinya respons patologis atau kelelahan sistem imun. Aktivasi imun dikarakterisasi dengan peningkatan sitokin proinflamasi, peningkatan ekspresi aktivasi sel T, monosit, makrofag, aktivasi kaskade koagulasi, dan atau meningkatnya ekspresi penanda kelelahan sel T. Ketika terdapat paparan antigen yang menetap, aktivasi imun akan terus berlangsung secara kronik dan bersifat destruktif. (Nijmeijer et al., 2019)



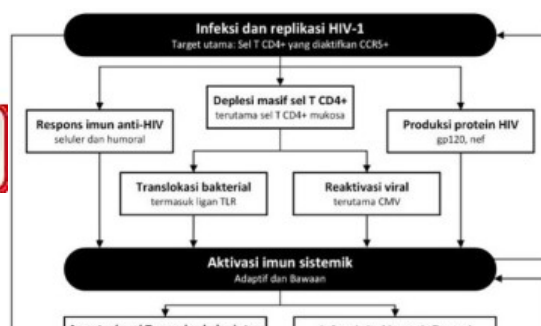
Pada infeksi HIV, aktivasi imun kronik menjadi penyebab penting morbiditas dan walaupun sudah dalam terapi ARV. Risiko progresivitas penyakit menjadi AIDS non-AIDS pada pasien HIV tetap tinggi dan berkaitan dengan aktivasi imun

kronik, terlepas dari kadar sel T CD4⁺ dan jumlah virus. Kadar penanda aktivasi imun yang meningkat karena infeksi HIV tidak sepenuhnya kembali normal walaupun supresi virologis telah terjadi. (Nijmeijer et al., 2019; Sugawara et al., 2022b)

Mekanisme aktivasi imun kronik karena HIV bersifat multifaktorial yang melibatkan replikasi virus yang tersisa walaupun dalam terapi ARV, deplesi sel T CD4⁺, translokasi mikroba dari usus, adanya koinfeksi kronik, penurunan fungsi timus, kerusakan jaringan limfoid lainnya, dan aktivasi kaskade koagulasi. Protein HIV sendiri seperti Tat, Nef, Vpr, gp120 dapat secara langsung memicu respons imun dengan mengganggu sinyal sitokin. Koinfeksi bakteri atau virus juga memegang peranan dalam aktivasi imun pasien HIV. Infeksi laten virus herpes simpleks, sitomegalovirus tidak secara langsung menargetkan sel T CD4⁺ namun virus tersebut dapat menjadi pencetus aktivasi imun dan mengeluarkan sitokin pro inflamasi. Virus hepatitis B dan virus hepatitis C umumnya menyebabkan inflamasi di hati namun juga berkontribusi terhadap disregulasi respons imun sistemik. (Nijmeijer et al., 2019; Passos et al., 2018)

Secara umum dapat digambarkan bahwa peran sel dendritik terhadap penyakit infeksi dimulai dari mengenali antigen yang spesifik dikeluarkan oleh mikroba, mengeluarkan molekul seperti sitokin dan kemokin serta mengaktifkan sel T dengan mempresentasikan antigen melalui Mayor Histocompatibility Komplek (MHC) / Human Leucocyte Antigen (HLA). Polarisasi sel T inilah awal dimulainya respon imun adaptif yang akan lebih spesifik dan lebih efektif dalam mengeliminasi mikroba patogen dalam tubuh karena tidak hanya mengaktifkan respon imun adaptif tapi juga memperkuat kemampuan sel sel inflamasi atau fagosit pada respon imun bawaan.

(Ko & Robert-Guroff, 2019; Rhodes et al., 2019)



Gambar 5. Rangkuman imunopatogenesis HIV(Appay & Sauce, 2008)

Pada tahun 2008 harapan dunia terhadap penanganan HIV sempat melambung dengan ditemukannya dua protein dalam sel dendritik yang menghambat pengeluaran virus (budding) dari sel tersebut, sehingga melindungi sel lain agar tidak tertular. Sel dendritik terlibat dalam pengintaian dan perlindungan kekebalan pada awal terinfeksi HIV. Wang dan Pang menemukan bahwa kehadiran DC-SIGN bersamaan dengan DC-SIGNR, protein yang serupa, menghambat pengeluaran HIV dari sel dendritik sebanyak 95 hingga 99,5 persen. Mereka berpendapat bahwa protein tersebut mengganggu kemampuan HIV untuk menyelesaikan proses perakitan pada selaput luar sel dendritik sehingga mencegah budding. Pang mendorong para peneliti lain untuk menyelidiki bagaimana pengetahuan ini dapat menolong upaya untuk menghasilkan vaksin HIV yang efektif. Selain itu, sel dendritik juga mampu menghambat lentavirus untuk berkembang dalam sel namun ternyata lentavirus patogen seperti HIV dapat mematahkan sistem penghambatan tersebut.(Martin-Gayo & Yu, 2019; Nijmeijer et al., 2020; Pena-Cruz et al., 2018; Scala, 2015)



asi sel T yang persisten, terjadi akselerasi maturasi dan pembelahan sel yang elahan serta apoptosis dan kehilangan kemampuan replikasi sel hingga terjadi erlebih lagi, kadar sitokin pro inflamasi yang tinggi dan menetap akan

menyebabkan gangguan pada pejamu dan berkontribusi terhadap peningkatan kejadian yang berhubungan dengan inflamasi seperti osteoporosis, aterosklerosis, kemunduran neurokognitif, frailty, penyakit kardiovaskular dan degenerasi. Rangkuman imunopatogenesis HIV dapat dilihat pada gambar 6.(Presti & Pantaleo, 2017a)

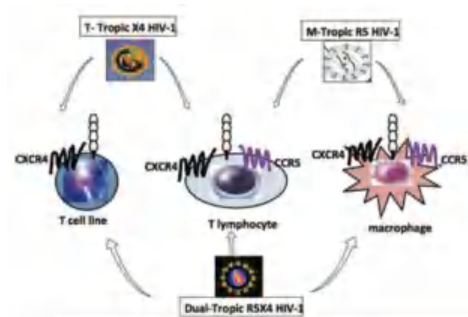
II.1.5. Mekanisme Penurunan Jumlah Sel T limfosit CD4+

Berbagai faktor berperan dalam penurunan jumlah sel limfosit CD4+, di antaranya: efek sitopatik langsung HIV terhadap sel limfosit CD4+ dan progenitornya, induksi apoptosis melalui aktivasi imun, destruksi stem sel dan sel stroma sumsum tulang, sitotoksitas sitokin, destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar timus hingga produksi sel baru tidak terjadi. Selain itu, faktor aktivitas anti sel CD4+ sitotoksik (sel CD4+, CD8+ dan sel NK) dan autoantibody anti sel CD4+ juga berperan. Adanya efek tidak langsung dari aktivasi imun akan menimbulkan hilangnya sel limfosit CD4+ dengan lebih cepat karena adanya apoptosis bystander sel limfosit CD4+ yang belum terinfeksi HIV. Pada fase infeksi akut, dampak utama yang terjadi adalah destruksi masif sel limfosit CD4+ pada saluran cerna [mucosal associated lymphoid tissue (MALT)] dapat menginduksi keseluruhan respons imun pejamu. Selanjutnya, rusaknya integritas epitel mukosa saluran cerna akan memudahkan translokasi bakteri kedalam darah dan menimbulkan inflamasi dan aktivasi sehingga menimbulkan matinya sel. (Stiksrud et al., 2019)

II.1.6. Tropisme Virus Peranan Reseptor CCR5

Pemahaman mekanisme infeksi HIV berkembang pesat setelah ditemukannya kemokin dan reseptornya, yaitu polipeptida yang disekresikan oleh sel tertentu dan berikatan dengan an spesifik melalui transduksi sinyal berbasis protein G. Dua kelas utama peran dalam infeksi HIV adalah kemokin α (CXC) dengan reseptor CXCR4, dan dengan reseptor CCR5 (Presti et al., 2017).





Gambar 6. Tropisme virus HIV-1(Naif, 2013)

Makrofag mengekspresikan koreseptor CCR5, sedangkan limfosit T CD4+ mengekspresikan baik CCR5 maupun CXCR4 (sel Th1 dominan CCR5, dan sel T naif dominan CXCR4). Strain HIV non-syncytium inducing (NSI) menggunakan CCR5 (strain R5) dan mampu menginfeksi makrofag serta limfosit T, sedangkan strain syncytium inducing (SI) menggunakan CXCR4 (strain X4) dan bersifat lebih sitopatik namun tidak menginfeksi makrofag. Berdasarkan tropisme, HIV diklasifikasikan sebagai macrophage-tropic (M-tropik, fenotip NSI), T-cell line tropic (T-tropik, fenotip SI), atau duo-tropik. Meskipun terdapat banyak koreseptor kemokin lain, sebagian besar tidak berperan signifikan dalam infeksi HIV. Selain reseptor CD4+, galactosyl ceramide (GalC) juga menjadi tempat ikat utama HIV-1 pada mukosa vagina, saluran cerna, dan sel otak. Kompleks HIV–antibodi juga dapat memasuki sel T, makrofag, dan sel lainnya melalui reseptor Fc dan reseptor komplemen gambar 4. (Masenga et al., 2023a; Naif, 2013; Presti & Pantaleo, 2017b)

II.1.7. Prognosis HIV/AIDS

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi prognosis pasien dengan infeksi HIV/AIDS antara



D4+. Jumlah CD4+ yang lebih rendah menunjukkan kekebalan tubuh yang lebih
 1gkinan mendapatkan infeksi oportunistik lebih besar. Viral load dalam darah,
 load HIV dalam darah makin buruk prognosisnya. Usia pasien, bayi dan orang

tua yang lebih berisiko mengalami perburukan penyakit. Penderita HIV yang tidak mendapatkan penanganan, memiliki prognosis yang buruk, dengan tingkat mortalitas > 90%. Rata-rata jangka waktu sejak infeksi hingga kematian adalah 8-10 tahun (tanpa intervensi ARV). Tanpa pemberian terapi ARV, penderita infeksi HIV akan dapat mengalami penurunan sistem imun secara konstan sehingga dapat mencapai kondisi yang dikenal sebagai AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). (Kemenkes, 2019; WHO, 2016)

II.2. CCR5 pada HIV

II.2.1. Apa Itu CCR5 dan HIV?

Human Immunodeficiency Virus adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh, khususnya sel CD4⁺ T (sel T helper). Untuk masuk ke dalam sel target, HIV memerlukan dua reseptor yaitu CD4 dan ko-reseptor seperti CCR5 atau CXCR4. CCR5 (C-C chemokine receptor type 5) adalah protein reseptor pada permukaan sel imun yang berfungsi sebagai ko-reseptor utama dalam fase awal infeksi HIV. Virus HIV-1 tropik-R5 (yang menggunakan CCR5) merupakan bentuk yang paling umum ditularkan secara seksual. Gen **CCR5** (C-C chemokine receptor type 5) adalah gen yang menyandi reseptor protein CCR5 pada permukaan sel imun, terutama sel **T helper** (CD4⁺), makrofag, dan sel dendritik. Reseptor ini penting untuk respons imun karena membantu dalam migrasi sel-sel imun ke lokasi peradangan melalui pengikatan terhadap kemokin. Namun, CCR5 juga dikenal luas karena peranannya dalam **infeksi HIV**. Virus HIV tipe 1 memanfaatkan reseptor CCR5 (bersama CD4) untuk masuk ke dalam sel imun. Tanpa reseptor ini, virus kesulitan untuk menyerang tubuh (Ronsard et al., 2019).



Perindungan CCR5

reseptor CCR5, HIV tidak bisa melekat dan masuk ke dalam sel T CD4⁺ sehingga terjadinya infeksi. Pada individu heterozigot, jumlah reseptor CCR5 di permukaan

sel menurun yang akan menghambat efisiensi infeksi. Kemokin CCR5 banyak diekspresikan pada makrofag dan sel T CD4⁺ sel T yang berperan penting pada sistem imun. Kemokin atau sitokin kemotaktan umumnya dihasilkan saat aktivasi leukosit pada tempat infeksi. Gen CCR5 ditemukan pada kromosom 3 di area p21.3–p24. Di lokasi pengkodean CCR5 diketahui setidaknya ada 23 alel, sebagian besar jarang (Mueller & Strange, 2004; Vargas et al., 2009) .

Dengan dihilangkannya 32 nukleotida dari gen CCR5, mesin penerjemahan bertemu dengan kodon stop terlalu cepat, sehingga menghasilkan versi peptida yang terpotong. Ia tidak lagi memiliki tiga domain transmembran terakhir dan tidak memiliki loop ekstraseluler dan intraseluler. Versi protein yang bermutasi ini tetap berada di sitoplasma, tidak dapat bermigrasi ke permukaan sel. Perhatian terhadap mutasi ini pertama kali meningkat dengan ditemukannya mutasi ini pada individu yang resisten terhadap infeksi HIV-1. (Bauss et al., 2021; Chen et al., 2023; Ellwanger, Kulmann-Leal, Kaminski, et al., 2020)

Infeksi virus HIV-1 secara kasar dapat dibagi menjadi dua tahap. Pada tahap pertama, yang disebut fase M-tropik, glikoprotein transmembran gp120 pada permukaan virus HIV-1 berikatan dengan reseptor CD4⁺ dan koreseptor CCR5 sel makrofag sehingga memperoleh akses ke bagian dalam sel-sel ini. Di dalam makrofag, virus biasanya menghasilkan miliaran virion per hari yang dapat tetap tersembunyi di sel-sel ini selama beberapa tahun tanpa membahayakan mereka. Daerah protein gp120 kemudian mengalami mutasi sampai mereka mampu berikatan lebih efisien dengan koreseptor CXCR4 dari limfosit T CD4⁺ (berlawanan dengan koreseptor CCR5 makrofag) dan dengan demikian menginfiltrasi tipe sel ini juga. Tahap terakhir ini disebut sebagai fase T-tropik yang mengakibatkan peningkatan penghancuran kumpulan limfosit T. Ketika jumlah sel T CD4⁺

sekitar 1000 – menjadi 200 mm³ darah, dan karena sel tersebut bertanggung jawab tubuh, fase inilah yang menyebabkan defisiensi imun dan timbulnya infeksi



oportunistik: AIDS. (Ellwanger, Kulmann-Leal, Wolf, et al., 2020; Kulmann-Leal et al., 2020; Lai, 2012)

Diperkirakan bahwa sembilan puluh persen dari seluruh infeksi HIV-1 disebabkan oleh strain M-tropik. Secara in vitro, virus T-tropik (kadang-kadang disebut strain X4 karena berikatan dengan CXCR4 menginduksi produksi sel berinti banyak; oleh karena itu strain virus ini juga dikenal sebagai virus penginduksi syncytium. Demikian pula virus M-tropik (kadang-kadang disebut strain R5 karena pengikatan CCR5) disebut sebagai penginduksi non-syncytium. 30–50% orang yang terinfeksi (M-tropik) memiliki isolat HIV-1 yang kemudian menggunakan CXCR4 sebagai koreseptor (strain X4) atau menggunakan koreseptor CCR5 dan CXCR4 (dikenal sebagai strain R5X4). Meskipun seseorang dapat berkembang menjadi AIDS tanpa varian-varian ini hal ini terkait dengan percepatan perkembangan menjadi AIDS dan bahkan tanpa varian-varian tersebut, strain R5 tetap ada sehingga CCR5 selalu terlibat. (De Silva & Stumpf, 2004; Heydarifard et al., 2017; Tajbakhsh et al., 2019; Verma & Shakya, 2021; Zare-Bidaki et al., 2015)

Setelah observasi mengenai peran CCR5-Δ32 pada infeksi HIV, terdapat minat yang besar terhadap potensi keterlibatan CCR5 pada penyakit lain. Mengingat bahwa pemblokiran reseptor CCR5 dapat menawarkan pendekatan terapi yang sangat menarik untuk mengendalikan HIV, terdapat kekhawatiran mengenai kualitas hidup keseluruhan orang yang tidak memiliki CCR5 fungsional pada permukaan selnya. Karena individu homozigot tampaknya tidak mengalami dampak buruk, kekhawatiran tersebut tampaknya tidak berdasar. Fakta bahwa tidak adanya CCR5 tidak merugikan menunjukkan tingkat redundansi yang cukup besar di antara fungsi reseptor kemokin. Selain menyangkut virus sebenarnya HIV mampu memanfaatkan CCR2B dan CCR3



r tetapi tidak seefektif CCR5. (Cohn & Weaver, 2006; De Silva & Stumpf, 2004; et al., 2018b)

Mengingat peran penting yang dimainkan CCR5 dalam sistem kekebalan tubuh, tidak mengherankan bahwa sejumlah besar peneliti telah meneliti perannya dalam penyakit dan penyakit lain, pada tikus serta manusia dan secara in vitro. serta in vivo. KO CCR5 pada tikus dalam beberapa kasus mengakibatkan hewan lebih rentan terhadap infeksi tertentu atau kematian yang lebih tinggi akibat infeksi tertentu. (Ellwanger, Kulmann-Leal, Kaminski, et al., 2020; Liu et al., 2022; Ni et al., 2018b; Nkenfou et al., 2013; Zhou et al., 2023a)

II.2.3. Populasi genetik CCR5-Δ32 pada HIV

Salah satu aspek dari alel CCR5-Δ32 yang menarik banyak perhatian baru-baru ini adalah bahwa frekuensi alel bervariasi di antara populasi yang tinggal di wilayah geografis yang berbeda, khususnya garis utara-selatan di wilayah tersebut. frekuensi penghapusan di Eropa. Evolusioner mempunyai kepentingan mendasar untuk menentukan apakah distribusi tersebut muncul secara kebetulan (misalnya melalui pergeseran genetik dalam populasi terstruktur) atau disebabkan oleh seleksi alam. Jika model evolusi yang sepenuhnya netral dapat dikesampingkan, maka pertanyaan penting dan jelas berikutnya adalah mengenai penyebab dari potensi penyebab selektif. Pada bagian ini kami akan meninjau penelitian terbaru mengenai genetika populasi manusia dari alel CCR5-Δ32 . (Ni et al., 2018b; Nkenfou et al., 2013; Saddiqa et al., 2023; Solloch et al., 2017a).

HIV-1 belum cukup lama ada pada manusia untuk memberikan tekanan selektif pada populasi CCR5-Δ32 . Selain itu, di tempat-tempat di Afrika dimana kejadian HIV sangat tinggi, seleksi alam akan menghasilkan lebih banyak individu dengan haplotipe yang menguntungkan sehingga meningkatkan waktu antara tertular HIV dan timbulnya AIDS. Frekuensi haplotipe



pada populasi di atas 100 tahun menemukan peningkatan dari 0,4 menjadi 0,53 a rata-rata timbulnya AIDS pada individu yang terinfeksi selama satu tahun.

an intensitas selektif ini sebanding dengan CCR5-Δ32 selama 700 tahun terakhir

dan berpendapat bahwa mengingat periode singkat epidemi wabah berlangsung, resistensi parsial yang diperoleh individu CCR5-Δ32 heterozigot menawarkan keuntungan selektif yang tidak memperhitungkan tingginya frekuensi penyakit saat ini.(Cohn & Weaver, 2006; Ellwanger, Kulmann-Leal, Wolf, et al., 2020; Ni et al., 2018b; Nkenfou et al., 2013; Tajbakhsh et al., 2019)

Daya tarik khusus dari sistem ini bagi kita adalah bahwa biologi molekuler dan genetika evolusioner (baik virus maupun inang manusia) sangat cocok satu sama lain. Kami memahami dengan sangat rinci bagaimana virus menggunakan tipe liar CCR5 untuk membangun dirinya di dalam inang. Lebih lanjut, kini kita mengetahui mengapa alel CCR5-Δ32 secara efektif menghentikan infeksi pada pembawa homozigot dan menunda infeksi pada pembawa heterozigot. Genetika evolusioner (virus) memungkinkan kita untuk menyimpulkan bahwa sangat kecil kemungkinannya HIV akan mengembangkan CCR5-Δ32 yang lolos dari mutan. Akhirnya kita dapat menggunakan kombinasi epidemiologi dan genetika populasi untuk mempelajari mengapa dan bagaimana alel mencapai frekuensi tinggi di Eropa.(Ellwanger, Kulmann-Leal, Kaminski, et al., 2020; Ni et al., 2018b; Vargas et al., 2009)

II.2.4. Pengaruh Polimorfisme CCR5 pada Infeksi HIV

Perlindungan terhadap infeksi oleh polimorfisme CCR5, seperti mutasi CCR5-Δ32, mengurangi ekspresi CCR5 di permukaan sel dan dikaitkan dengan perlindungan terhadap infeksi HIV pada individu homozigot. Variasi ini menghambat masuknya HIV ke dalam sel. Kerentanan terhadap infeksi oleh beberapa polimorfisme di wilayah promotor CCR5, seperti 59029G/A dan 59353T/C telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi HIV. Misalnya, alel CCR5 59653-T



53-CT meningkatkan risiko infeksi HIV. Progresi Penyakit yang diperankan wilayah promotor CCR5 juga mempengaruhi progresi penyakit. Individu dengan

genotipe 59029-G/G cenderung mengalami progresi yang lebih lambat menuju AIDS dibandingkan dengan genotipe 59029-A/A4 (Ni et al., 2018a; Nkenfou et al., 2013).

Selain itu, variasi seperti 59402A/G dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan AIDS. Interaksi Genetik: Interaksi antara polimorfisme CCR5 dan gen lain, seperti CCR2, juga mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi HIV. Misalnya, interaksi antara polimorfisme CCR5 dan CCR2-V64I menunjukkan efek epistatik yang signifikan dalam menurunkan risiko infeksi HIV (Ronsard et al., 2019).

Progresi penyakit yang lebih lambat pada Alel CCR5 59029-G/G dikaitkan dengan progresi yang lebih lambat menuju AIDS dibandingkan dengan alel 59029-A/A, yang mungkin disebabkan oleh penurunan produksi mRNA CCR5. Selain itu, polimorfisme CCR5 59029A dan 59353C ditemukan lebih jarang pada individu yang tidak mengalami progresi penyakit dalam jangka panjang. Interaksi Genetik: Interaksi antara polimorfisme CCR5 dan gen lain, seperti CCR2, juga mempengaruhi progresi penyakit. Misalnya, interaksi antara polimorfisme CCR5 dan CCR2-V64I menunjukkan efek epistatik yang signifikan dalam menurunkan risiko infeksi HIV-1 (M, 2015a).

Polimorfisme gen CCR5 memainkan peran penting dalam mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi HIV dan progresi penyakit. Variasi genetik ini dapat memberikan perlindungan atau meningkatkan risiko infeksi, serta mempengaruhi kecepatan progresi menuju AIDS. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme yang mendasari dan potensi pengembangan strategi terapeutik yang menargetkan interaksi HIV-CCR5 (Izani et al., 2023a; M,

2015a)



re supresi HIV terkait CCR5-Δ32 meliputi; Blokade masuk virus melalui CCR5 utuh menghambat fusi membran virus dengan sel inang. Penurunan

reservoir virus melalui sel yang tidak terinfeksi akibat mutasi mengurangi cadangan virus dalam tubuh. Modulasi respons imun melalui perubahan signaling kemokin memengaruhi migrasi sel imun dan kontrol viral load (Ellwanger, Kulmann-Leal, Kaminski, et al., 2020; Ni et al., 2018a) .

II.2.5. Mutasi CCR5-Δ32 : Mekanisme dan Implikasi

Gen CCR5-Δ32 adalah mutasi delesi sepanjang 32 pasangan basa pada gen CCR5 yang menyebabkan hilangnya ekspresi fungsional CCR5 pada permukaan sel. Individu yang memiliki mutasi ini dapat diklasifikasikan sebagai: Homozigot (Δ32/Δ32) yang tidak memiliki CCR5 di permukaan sel sehingga resisten terhadap infeksi HIV-1 tropik-R5.

Sedangkan Heterozigot (Δ32/wild-type) yang memiliki ekspresi CCR5 yang berkurang menyebabkan infeksi HIV lebih lambat progresinya (Barrios-Navas et al., 2024; Zare-Bidaki et al., 2015) .

Mayoritas mutasi pada CCR5 tidak identik (pengubahan asam amino) yang berimplikasi pada tekanan seleksi masa lalu. Sejumlah polimorfisme telah dilaporkan di wilayah regulasi cis CCR5 yang menghasilkan enam haplotipe yang umum. Lima polimorfisme wilayah pengatur CCR5 dan/atau cis yang paling umum telah terbukti berada dalam ketidakseimbangan hubungan yang kuat satu sama lain serta dengan alel penghapusan CCR5-Δ32 . Alel ini mendapat banyak perhatian karena fakta bahwa individu yang homozigot untuk mutasi ini resisten terhadap infeksi virus HIV-1 sedangkan individu yang heterozigot untuk alel ini adalah HIV positif mempunyai serangan AIDS yang tertunda selama 2-3 tahun. Homozigositas CCR5-Δ32 pada orang Kaukasia diukur sekitar 1%, dengan heterozigositas hingga 20%. (Ellwanger, Kulmann-Leal, Kaminski, et al., 2020; Cao et al., 2022; Ni et al., 2018c; Ongadi et al., 2018a; Zhou et al., 2023b)



mutasi CCR5-Δ32 menyebabkan delesi 32 pasang basa pada gen CCR5, reseptor yang tidak fungsional. Individu dengan mutasi homozigot (Δ32/Δ32)

secara alami resisten terhadap infeksi HIV karena virus kehilangan "pintu masuk" utama melalui CCR5. Pada heterozigot ($\Delta 32$ /wild-type), progresi penyakit HIV lebih lambat karena berkurangnya keberadaan reseptor fungsional (Barrios-Navas et al., 2024; Zare-Bidaki et al., 2015).

Individu yang homozigot untuk CCR5- $\Delta 32$ tidak dapat menghasilkan CCR5 lengkap dan oleh karena itu permukaan selnya tidak memiliki reseptor ini; tidak ada efek samping lain yang dilaporkan. Dengan demikian virus HIV-1 tidak dapat menempel pada sel-sel ini dan selanjutnya memasuki sitosom. Hal ini pada gilirannya membuat individu homozigot CCR5- $\Delta 32$ resisten terhadap infeksi HIV-1. Pembawa CCR5- $\Delta 32$ yang heterozigot mengekspresikan reseptor yang kurang berfungsi pada permukaan sel yang tampaknya memperlambat perkembangan menjadi AIDS dalam 2-3 tahun. (Bineshian et al., 2018; Novembre et al., 2005)

Varian Allele CCR5

1. **CCR5 allele wt (wild type)** ; Ini adalah bentuk **normal** dan paling umum dari gen CCR5 di populasi manusia. Individu dengan alel ini memiliki reseptor CCR5 **fungsi penuh** pada permukaan sel. Dengan alel ini, seseorang **rentan terhadap infeksi HIV** apabila terpapar virus.
2. **CCR5 allele $\Delta 32$ (mutasi delesi 32-bp)** ; Allele $\Delta 32$ adalah mutasi **delesi sepanjang 32 pasangan basa** dalam gen CCR5. Mutasi ini menyebabkan sintesis protein CCR5 yang **truncated** (terpotong), sehingga **tidak dapat muncul di permukaan sel**. Ditemukan terutama pada populasi **Eropa Utara**, dan sangat jarang di Asia atau Afrika.

II.2.2. Struktur genotip CCR5- $\Delta 32$ /wt dan CCR5-wt/wt

1. Genotip CCR5-wt/wt (wild-type homozygous)



CCR5-wt/wt (wild-type homozygous) ini adalah **genotip normal/homozygous** berarti **kedua alel CCR5 tidak memiliki mutasi $\Delta 32$** . Gen ini

menghasilkan **reseptor CCR5 normal**, yang diekspresikan di permukaan sel T dan digunakan oleh virus HIV untuk masuk ke dalam sel.

2. Genotip CCR5- Δ 32/wt (heterozygous Δ 32 mutation)

Table 2.2. Perbandingan Genotip CCR5

Karakteristik	CCR5 wt/wt	CCR5 Δ 32/ Δ 32	CCR5 wt/ Δ 32
Ekspresi CCR5	Normal	Tidak ada	50% berkurang*
Kerentanan HIV-1	Rentan	Resistensi total	Resistensi parsial
Fragment PCR	189 bp	157 bp	189 bp + 157 bp

*Heterozigot mengalami penurunan ekspresi CCR5 akibat dimerisasi reseptor mutant dan wt yang mengganggu transport ke permukaan sel. Deteksi genotip ini umumnya dilakukan melalui PCR dengan primer spesifik, diikuti elektroforesis untuk membedakan ukuran fragmen.

Genotip CCR5- Δ 32/wt (heterozygous Δ 32 mutation) ini adalah **genotip heterozigot**, di mana **satu alel CCR5 memiliki mutasi Δ 32** (penghapusan 32 pasangan basa), sementara alel lainnya masih normal. Mutasi ini menyebabkan **ekspresi reseptor yang tidak fungsional atau tidak diekspresikan sama sekali** pada salah satu salinan gen.

Reseptor CCR5 merupakan reseptor kemokin yang berperan penting dalam masuknya Human Immunodeficiency Virus (HIV) ke dalam sel limfosit T CD4+. HIV memanfaatkan CCR5 bersama reseptor CXCR4 sebagai koreseptor untuk menginfeksi sel inang. Studi pada pengguna narkoba suntik dengan HIV menunjukkan bahwa ekspresi CXCR4 cenderung lebih dominan dibandingkan CCR5 pada permukaan sel limfosit T CD4+, meskipun perbedaan ekspresi CCR5 antara pengguna dan non-pengguna narkoba tidak signifikan (Ellwanger, Kulmann-Leal, Wolf, et al., 2020; Lima et al., 2023; Smoleń-Dzirba et al., 2017) .

II.2.7. Aplikasi Klinis Terapi Berbasis CCR5



CCR5 (Contoh: Maraviroc) dengan Obat ini akan menghambat interaksi HIV dengan reseptor CCR5. Transplantasi Sel Induk dari Donor CCR5- Δ 32/ Δ 32 sudah menunjukkan efek mutasi Δ 32. Transplantasi Sel Induk dari Donor CCR5- Δ 32/ Δ 32 sudah

terbukti berhasil pada kasus “Berlin Patient” dan “London Patient” yang sembuh dari HIV setelah transplantasi sumsum tulang dari donor dengan mutasi $\Delta 32/\Delta 32$ (Duarte et al., 2015; Hütter et al., 2009) .

Implikasi Klinis dan Terapeutik

1. Pencegahan: Populasi dengan frekuensi CCR5- $\Delta 32$ yang tinggi (misalnya di Eropa Utara) memiliki angka infeksi HIV yang lebih rendah.
2. Terapi HIV: Obat seperti Maraviroc, yang menghambat CCR5, digunakan untuk mencegah masuknya HIV ke dalam sel. Terapi gen yang meniru mutasi CCR5- $\Delta 32$ sedang dikembangkan, termasuk teknik seperti CRISPR.
3. Kasus "Penyembuhan" HIV: Beberapa pasien (misalnya Berlin patient dan London patient) telah sembuh dari HIV setelah transplantasi sumsum tulang dari donor yang memiliki CCR5- $\Delta 32$ homozigot.

Gen CCR5 sangat penting dalam mekanisme infeksi HIV melalui jalur seksual. Individu dengan mutasi CCR5- $\Delta 32$ menunjukkan daya tahan alami terhadap HIV karena tidak memiliki ko-reseptor yang diperlukan oleh virus untuk memasuki sel imun. Pemahaman ini membuka jalan bagi pendekatan baru dalam pencegahan dan pengobatan HIV, termasuk penghambatan CCR5 dan terapi genetik.

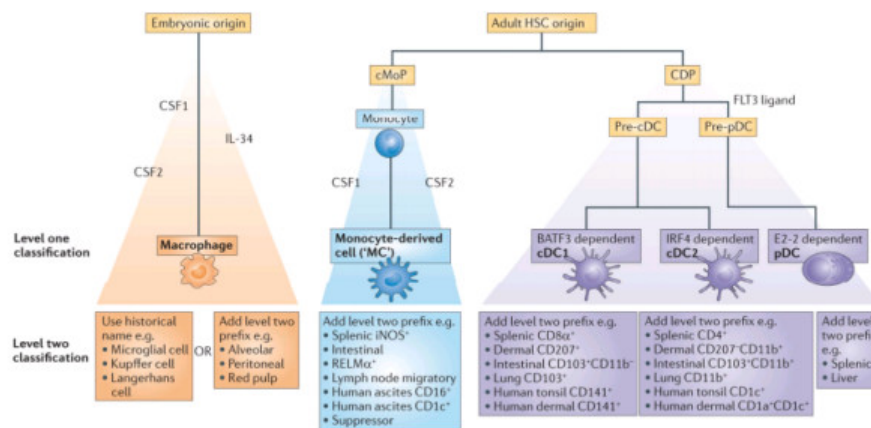
Mutasi CCR5- $\Delta 32$ tidak ditemukan di populasi Asia, termasuk Indonesia, namun penelitian lokal menemukan kasus Long-Term Non-Progressors (LTNP) yang mungkin melibatkan mekanisme protektif lain.



II.3. SEL DENDRITIK

II.3.1. Gambaran Umum Sel Dendritik

Sel dendritik merupakan bagian dari sistem imun nonspesifik (inative) yang ada pada tubuh manusia. Dimana fungsi utamanya adalah untuk memproses antigen dan mempresentasikan material dari antigen melalui molekul protein Mayor Histocompatibility Complex (MHC), sehingga dapat dikenali oleh sel imun lainnya. Sehingga kemudian dapat mengaktifkan sistem imun spesifik (adaptif).(Martin-Gayo & Yu, 2019)



Gambar 7. Nomenklatur klasifikasi sel dendritik - kotak kuning (level 1) dan kotak ungu (level 2).(Guilliams et al., 2014)

Sel dendritik termasuk salah satu dari sistem fagosit mononuklear. Pembagian nomenklatur dari sistem fagosit mononuklear merupakan hal yang kompleks, sehingga sering dibagi berdasarkan ontogeninya (level 1) dan berdasarkan fungsi, lokasi serta fenotipnya (level 2). Berdasarkan ontogeni, sistem fagosit mononuklear terbagi atas monosit, makrofag, dan sel dendritik. Berdasarkan fungsi, lokasi, serta fenotipnya, penamaan dari sel dendritik akan ditambahkan



i sifatnya, seperti pada Gambar 8.(Guilliams et al., 2014; MacDonald et al., 2019)

Dalam tubuh manusia sel dendritik ditemukan pada jaringan limfoid dan non-limfoid, sehingga sel dendritik dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu plasmacytoid dendritic cells (pCDs) dan classical or myeloid dendritic cells (cDCs). Sel dendritik memiliki fungsi penting sebagai regulator fungsi imun adaptif di jaringan limfoid dan non-limfoid. Subset sel dendritik yang mengisi jaringan perifer menangkap komensal, makanan antigen, atau antigen eksogen dan bermigrasi dengan cara CCR7-dependent ke kelenjar getah bening, di mana mereka menyajikan antigen dari jaringan ke sel T CD8 + (presentasi silang) dan sel T CD4+ + (presentasi langsung), sehingga menginduksi toleransi perifer dalam kondisi imunitas stabil atau dalam keadaan terluka. (Chabaud et al., 2015; Guillemins et al., 2014; Rhodes et al., 2019)

II.3.2. Mekanisme Kerja Sel Dendritik pada Individu Normal dan HIV

Sel dendritik merupakan monosit yang telah terdiferensiasi dan menjadi salah satu komponen sistem imun bawaan pada manusia. Meskipun termasuk ke dalam sistem imun bawaan, sel dendritik juga mempengaruhi terbentuknya sistem imun adaptif sehingga sel dendritik bisa dikatakan sebagai jembatan antara sistem imun bawaan dan adaptif. Sel dendritik tersebar pada kulit dan jaringan mukosa dalam bentuk imatur dimana sel dendritik memiliki karakteristik berbeda-beda sesuai dengan lokasi dan ekspresi masing-masing sel reseptornya. Sel dendritik memiliki peran penting dalam memulai respon imun spesifik terhadap antigen sehingga sel dendritik menjadi regulator utama respon imun dengan menjadi penyambung antara sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sel dendritik sangat berperan dalam presentasi antigen, menentukan sel T yang tepat untuk melawan suatu patogen, dan membantu sistem imun merespon antigen asing tanpa menyebabkan proses autoimun dalam tubuh. (Chabaud et al., 2015; Rhodes et



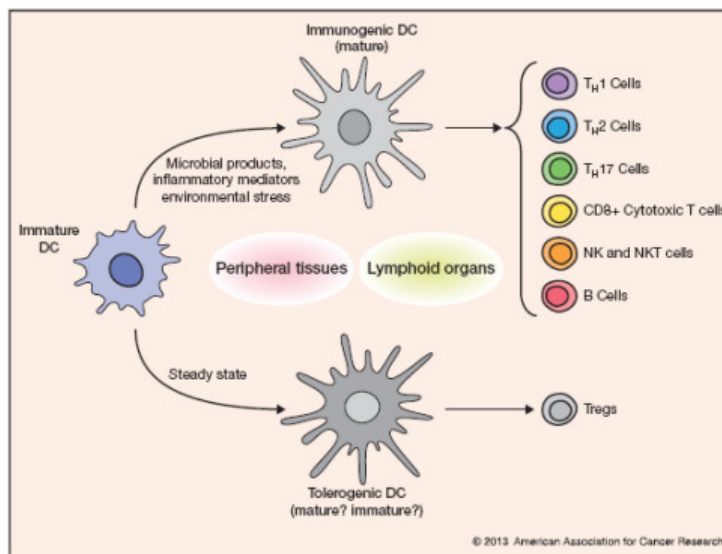
Dalam tubuh manusia sel dendritik berperan dalam menangkap dan menginternalisasi, menyerang patogen, serta berperan sebagai antigen presenting cell (APC) pada protein major histocompatibility complex (MHC) kelas I dan II terhadap sel T CD8⁺ dan CD4⁺. Seperti halnya sistem imunitas bawaan, sel dendritik mendeteksi patogen melalui ekspresi komponen sensor patogen baik yang terdeteksi pada membran plasma maupun sitosol. Sel dendritik tidak serta merta berperan dalam menghancurkan patogen secara langsung, melainkan menginformasikan keberadaan patogen kepada sistem imun adaptif dimana hal tersebut akan menimbulkan respon spesifik terhadap antigen yang lebih lama. Peran ini dilakukan oleh sel dendritik melalui penyusunan komponen badan proteolitik yang terdapat pada sistem endosom dan lisosom. Selanjutnya endosom dan lisosom akan mendegradasi protein patogen menjadi peptida-peptida yang kemudian dipresentasikan kepada MHC kelas I dan II. Peptida yang telah terikat pada MHC dibawa ke membran plasma dimana kemudian dipresentasikan kepada sel T untuk menginduksi proliferasi menjadi sel T sitotoksik atau menjadi sel T helper dimana respon sel T diperkuat oleh ligan yang diproduksi sel dendritik. Selain itu sel dendritik juga memproduksi sitokin seperti interleukin-12 yang mengoptimalkan stimulasi sel T. Selain mampu mengaktivasi sel T, sel dendritik juga mampu menstimulasi sel B secara langsung dengan mempresentasikan antigen yang terikat di permukaannya.(Forooshani, 2021; Martin-Gayo & Yu, 2019; Stiksrud et al., 2019)

Peran penting lainnya adalah sel dendritik berfungsi dalam menjaga toleransi imunitas dengan memastikan bahwa sel T yang terbentuk tidak akan menyerang antigen normal pada sel dan jaringan host. Pada kondisi tubuh yang sehat atau sedang tidak terjadi suatu infeksi, sel dendritik secara kontinyu terpapar dengan antigen normal dalam tubuh dan antigen nonpatogen
sikannya ke sel T. Pada kondisi tersebut sel T efektor tidak akan terproliferasi
ebabkan terbentuknya sel T regulator yang bersifat immunosupresif. T regulator



inihlah kemudian berperan untuk mencegah respon imun yang tidak diinginkan terhadap kondisi non infeksius.(Forooshani, 2021; Nizzoli et al., 2013; Perez-Zsolt et al., 2019)

Karakteristik spesial yang dimiliki oleh sel dendritik adalah kemampuannya untuk berada dalam dua bentuk yakni bentuk matur dan imatur. Sel dendritik imatur normalnya ditemukan pada jaringan perifer dimana sel dendritik akan berpatroli untuk menskrining sel patogen dan sel host yang telah mati. (Ko & Robert-Guroff, 2019; Rhodes et al., 2019)

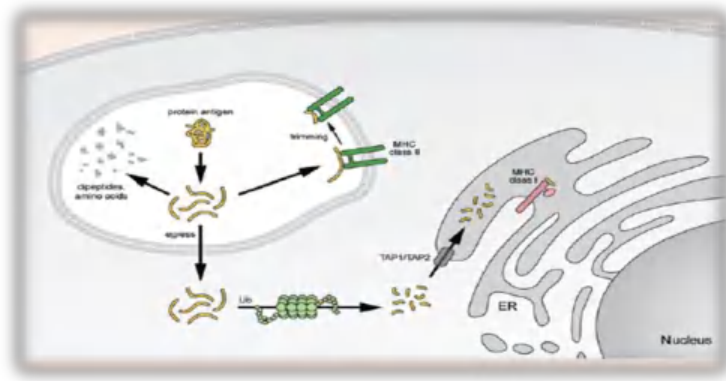


Gambar 8. Proses maturasi sel dendritik(Chabaud et al., 2015)

Proses presentasi antigen oleh sel dendritik dilakukan melalui penangkapan antigen dari ruang ekstrasel dimana kemudian antigen dikonversi menjadi peptida dan dibawa ke molekul MHC kelas I (MHC kelas I berhubungan dengan peptida yang didapat dari antigen endogen, seperti contoh : antigen virus pada permukaan sel terinfeksi) atau dibawa ke molekul MHC kelas II (MHC kelas II berhubungan dengan antigen dari ekstrasel). Antigen seperti bakteri, protozoa, alergen, maupun sel mati diinternalisasi melalui proses endositosis oleh endosom dan lisosom.



dibawa oleh MHC kemudian ditransportasi ke retikulum endoplasma kemudian berakhir ke membran plasma, gambar 8. (Chabaud et al., 2015)



Gambar 9. Presentasi antigen oleh sel dendritic.(Mellman, 2013)

Sel dendritik juga diketahui memainkan peran penting dalam penyebaran infeksi virus HIV yang memiliki suatu mekanisme untuk mengeksploitasi sel dendritik untuk memfasilitasi penyebaran virus dan menghindari sistem imun. Sel dendritik imatur tersebar pada seluruh permukaan mukosa tubuh dan dapat kontak dengan berbagai patogen, termasuk virus HIV-1. Sekali kontak antara patogen dan sel dendritik terjadi, sel dendritik akan mengalami maturasi lalu bermigrasi ke kelenjar limfe dimana kemudian terjadi presentasi antigen terhadap sel T dan sel B yang kemudian memicu respon imun adaptif untuk melawan patogen. Berbagai stimulus dapat menginduksi proses maturasi sel dendritik dimana secara garis besar dapat dibedakan menjadi faktor patogen dan imunologik. Faktor patogen yang dapat memicu maturasi sel dendritik adalah pathogen-associated molecular patterns (PAMP), PAMP merupakan suatu kelompok spesifik untuk suatu pathogen, gambar 9. (Mellman, 2013; Rhodes et al., 2019)

Sel dendritik mengekspresikan sejumlah reseptor untuk masing-masing PAMP, seperti contoh toll-like receptors (TLR). Salah satu contoh PAMP adalah lipopolisakarida (LPS) yang merupakan PAMP yang diekspresikan oleh bakteri gram negatif. LPS berinteraksi dengan TLR



an menginduksi respon perlawanan terhadap bakteri melalui sejumlah kompleks n. Sejumlah studi mengenai interaksi antara virus HIV dan sel dendritik, aktivasi

duksi maturasi sel dendritik sangat penting karena terdapatnya hubungan antara

translokasi bakteri gram negatif dengan tingginya kadar LPS dalam serum serta aktivasi sistem imun pada pasien dengan infeksi HIV kronis. Selain itu terdapat kemungkinan adanya koinfeksi antara bakteri gram negatif dengan infeksi HIV yang dapat memfasilitasi penyebaran infeksi virus HIV melalui maturasi sel dendritik yang distimulasi oleh LPS. Sel dendritik yang telah mengalami maturasi tersebut akan meningkatkan transmisi virus HIV terhadap sel T CD4+. (Mellman, 2013; Rhodes et al., 2019)

Sejumlah studi menyatakan bahwa sel dendritik juga memiliki peran dalam proses penyebaran virus HIV. Meskipun target utama virus HIV adalah sel T CD4+, sel dendritik juga berperan dengan mempengaruhi transmisi virus, infeksi sel target, dan presentasi antigen HIV. Sel dendritik merupakan antigen presenting cells (APC) yang poten dalam memodulasi respon imun. Sel dendritik juga mensekresi sitokin proinflamasi yang meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel T dimana hal tersebut turut berpartisipasi proses disregulasi sistem imun pada pasien HIV kronis. Selain itu distribusi sel dendritik yang tersebar luas di mukosa epitel membuatnya menjadi sel pertama yang mengalami kontak dengan virus HIV saat kontak seksual terjadi. (Martin-Gayo & Yu, 2019; Rhodes et al., 2019; Shey et al., 2015)

Tabel 2.3.2. Peranan masing-masing jenis sel dendritik dalam transmisi infeksi HIV(Ahmed et al., 2015)

Jenis sel dendritik	Lokasi	Perannya dalam transmisi infeksi virus HIV
Sel dendritik pada kulit manusia		
LC	Epidermis, lumen usus	Pada konsentrasi virus HIV yang tinggi, sel Langerhans (LC) dapat terinfeksi oleh virus dan mentransmisikan virus ke sel T.
	Dermis	Berikatan dengan virus HIV dan mentransmisikan virus ke sel T di aliran kelenjar limfe.



CD1a+	Dermis	Berikatan dengan virus HIV dan mentransmisikan virus ke sel T di aliran kelenjar limfe.
Sel dendritik myeloid		
CD1c	Darah	Berikatan dengan virus HIV dan mentransmisikan virus melalui fase cis dan trans infeksi via DC SIGN dan reseptor lainnya ke sel T pada permukaan lapisan mukosa dan aliran kelenjar limfe.
CD141	Darah, Organ limfoid sekunder	Peran belum diketahui jelas.
BDCA3+	Darah	Peran belum diketahui jelas.
Sel dendritik plasmacytoid		
CD123+	Darah Organ limfoid sekunder Jaringan perifer	Menginduksi dihasilkannya interferon untuk menghambat proses replikasi virus.

Mekanisme kerja sel dendritik dalam penyebaran infeksi virus HIV pertama kali melalui paparan virus HIV terhadap sel dendritik. Sel dendritik mengekspresikan reseptor CCR5 dan CXCR4 yang berperan sebagai reseptor masuk virus HIV dalam jumlah yang sangat tinggi, adanya reseptor tersebut menyebabkan glikoprotein 120 (gp120) yang terdapat pada permukaan virus HIV dapat berikatan dengan sel dendritik. Selain reseptor CCR5 dan CXCR4, sel dendritik juga memiliki sejumlah reseptor yang dapat mengikat gp120, seperti contoh sel langerhans pada kulit dan epitelia genital mengekspresikan C-type leptin receptor (CLR) Langerin, dan sel dendritik konvensional di subepitel dan lamina propria dapat berikatan dengan virus HIV melalui DC- (DCIR). Tipe CLR lain seperti Dendritic Cell-specific intercellular adhesion molecule-3 nonintegrin (DC-SIGN), dan reseptor mannose pada sel dendritik juga dapat berikatan dengan gp120. (Guilliams et al., 2014; Mellman, 2013; Rhodes et al., 2019)



Virion HIV yang telah berikatan dengan sel dendritik kemudian akan ditransfer dari sel dendritik ke sel T melalui dua fase. Yang pertama yakni proses trans-infeksi dimana virus berada pada permukaan sel donor akan ditransmisikan ke sel target melalui sinaps infeksius dan jalur sekresi eksosom. Fase pertama ini terjadi dalam 24 jam setelah paparan virus HIV. Pada proses transinfeksi, virus HIV dapat berikatan dengan DC-SIGN dan terpolarisasi menjadi struktur yang terhubung dengan permukaan sel. Setelah kontak dengan sel terjadi, sinaps infeksius terbentuk dan distabilkan melalui interaksi antara ICAM-1 dan leukocyte-function associated molecule-1. (Ko & Robert-Guroff, 2019; Mellman, 2013). Rangkuman mengenai peran sel dendritik dan turunannya dalam proses transmisi infeksi virus HIV dijelaskan pada tabel di bawah ini :

Fase yang kedua adalah fase cis-infeksi dimana virus HIV dapat menginfeksi sel target dan bereplikasi secara produktif menghasilkan virion. Virion yang dihasilkan tersebut kemudian akan menginfeksi sel target. Fase kedua ini terjadi dalam 24-72 jam setelah paparan virus. Transmisi infeksi HIV jangka panjang yang dimediasi oleh sel dendritik dapat bergantung pada produksi virion oleh sel dendritik itu sendiri. (Shey et al., 2015)

Proses transmisi virus HIV dari sel dendritik ke sel T CD4⁺ diperantarai oleh beberapa sub tipe sel dendritik seperti sel Langerhans. Virus HIV menembus lapisan superfisial epidermis untuk dapat mencapai sel Langerhans dan sel T sebagai sel target potensialnya. Sel Langerhans dapat membantu transport virus HIV ke sel T CD4⁺ melalui jaringan submukosa limfoid kemudian dibawa ke aliran kelenjar limfe. (Botting et al., 2017a; Maarifi et al., 2020).

II.3.3. Peran Sel Dendritik dalam Infeksi HIV



Sel dendritik memiliki beragam peran penting dalam tahap awal proses transmisi dan bagian besar infeksi HIV-1 terjadi melalui jalur vaginal atau rektal, dimana area banyak sel dendritik. Oleh sebab itu, sel dendritik kerap kali menjadi target awal

dari virus tersebut. Namun, sel dendritik yang sudah memiliki HIV-1 di dalamnya sangat sulit untuk dideteksi pada jaringan-jaringan tersebut. Hal tersebut berbanding terbalik dengan HIV-1 yang mudah terdeteksi di sel T memori CD4⁺ CCR5⁺. Sel dendritik yang telah terinfeksi namun tidak memproduksi HIV atau sel dendritik yang terinfeksi yang telah memfagositosis HIV bermigrasi ke kelenjar getah bening regional, dan kemudian menyebarkan infeksi HIV-1 kepada sel T yang berada di sekitarnya.(Ahmed et al., 2015; Shey et al., 2015)

Sel dendritik akan mengenali, mengikat, menginternalisasi, dan mendegradasi virus HIV-1 dan kemudian mempresentasikan antigen HIV-1 selama perjalanan sel dendritik ke dalam organ limfoid. Namun, beberapa HIV-1 dapat terbebas dari degradasi dan dapat menginfeksi sel dendritik itu sendiri. HIV-1 tetap dapat bereplikasi dalam jumlah yang sangat terbatas di dalam sel dendritik. Sel dendritik mempresentasikan beberapa reseptor yang akan berikatan dengan molekul patogen dan kemudian akan merangsang pelepasan sitokin. Reseptor yang paling sering ditemui adalah C-type lectin receptors (CRLs). Ikatan antara virus dan reseptor tersebut akan memulai serangkaian proses imun. Produksi HIV dalam jumlah kecil sekalipun mampu meningkatkan replikasi HIV dalam sel T CD4⁺ yang sudah teraktivasi. Subset sel dendritik lain yang spesifik juga dapat mengekspresikan beberapa reseptor yang dapat mengikat glikoprotein gp120 pada virus HIV. Ikatan gp120 dan pengenalan HIV oleh sel dendritik plasmasitoid sebagian besar terjadi melalui endositosis yang dimediasi oleh CD4⁺, walaupun sel dendritik plasmasitoid juga mempresentasikan CD4⁺ dan CLR. (Stiksrud et al., 2019; Van Der Sluis et al., 2015)

Proses pengiriman HIV-1 dari sel dendritik ke sel T terdiri atas 2 fase. Fase pertama disebut sebagai fase trans-infeksi. Fase pertama tersebut berlangsung dalam 24 jam pertama pasca paparan melibatkan pertukaran virus yang tertangkap melalui jalur endolisosom ke sinapsis. Pada trans-infeksi, HIV-1 dapat berikatan dengan sel dendritik spesifik



molekul adesi interselular 3 yang berikatan dengan non integrin (DC-SIGN) dan dipolarisasikan menjadi stuktur yang kecil yang berikatan dengan permukaan sel. Setelah terjadi hubungan antara sel T CD4⁺ dan sel dendritik, sinap infeksius akan terbentuk dan distabilisasi melalui interaksi antara ICAM-1 dan molekul yang berkaitan dengan fungsi leukosit.(Scala, 2015; Stiksrud et al., 2019; Van Der Sluis et al., 2015)

Fase kedua disebut sebagai fase cis-infeksi, dimana HIV-1 dapat menginfeksi sel target dan sekaligus bereplikasi secara produktif dan menghasilkan virion. Virion-virion tersebut kemudian akan menginfeksi sel-sel target yang baru. Fase kedua ini berlangsung dalam 24 hingga 72 jam pasca paparan HIV-1 dan membutuhkan replikasi virus de-novo di dalam sel dendritik. Transmisi HIV jangka panjang yang dimediasi sel dendritik tergantung pada tingkat produksi virus oleh sel dendritik. Sel dendritik imatur dapat mempertahankan virion sampai dengan 6 hari pasca paparan HIV-1. Sementara sebagian virus akan didegradasi di dalam sel dendritik turunan monosit dalam 24 jam, virus-virus yang ditransmisikan dari sel dendritik ke sel T merupakan virus yang baru terbentuk.(Scala, 2015; Stiksrud et al., 2019)

Pada infeksi HIV-1 stadium kronis, sel T memori yang bersirkulasi berperan sebagai reservoir utama dari infeksi HIV-1 laten, membawa DNA HIV-1 yang sudah terintegrasi. Ketika sel-sel memori memasuki organ limfoid, mereka akan berinteraksi dengan sel dendritik yang ada di dalamnya. Hal tersebut dapat menginduksi aktivasi sel T dan secara bersamaan melakukan transmisi HIV-1 yang sudah teraktivasi ke sel dendritik. Sel dendritik yang sudah terinfeksi HIV kemungkinan dapat menularkan virus ke sel-sel T memori atau naif yang masih intak. Walaupun sel-sel T dan dendritik yang sudah terinfeksi HIV-1 dapat dieliminasi melalui respon sel T

it siklus berkelanjutan yang dapat menyebabkan meningkatnya viral load dalam



plasma selama infeksi kronis. Organ limfoid diperkirakan berperan sebagai produsen utama dari HIV-1.(Martin-Gayo & Yu, 2019; Rhodes et al., 2019)

II.4. Peran Langerin dalam Mencegah Infeksi HIV

Langerin adalah reseptor C-type lectin yang diekspresikan oleh sel Langerhans (LCs), jenis sel dendritik yang ditemukan di epidermis kulit dan mukosa. Langerin memainkan peran penting dalam hubungan dengan infeksi dan transmisi HIV-1. Beberapa peranan langerin sebagai Penghalang Alamiah, Langerin berfungsi sebagai penghalang alamiah terhadap transmisi HIV-1 oleh sel Langerhans. Ketika HIV-1 ditangkap oleh langerin, virus tersebut diinternalisasi ke dalam granula Birbeck dan dihancurkan, sehingga mencegah infeksi sel Langerhans dan sel T yang berdekatan. Penghancuran Virus, Langerin membantu menghancurkan virus HIV-1 yang ditangkapnya, sehingga mengurangi kemungkinan transmisi virus ke sel T (Botting et al., 2017b).

Infeksi Sel Langerhans: Meskipun langerin melindungi sel Langerhans dari infeksi HIV, beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel Langerhans masih dapat terinfeksi HIV, terutama jika langerin dihambat atau jika sel Langerhans sudah matang. Peran Sel Langerhans Matang: Sel Langerhans yang matang dapat menularkan HIV-1 ke sel T, terutama jika ekspresi langerin menurun. Hal ini menunjukkan bahwa peran sel Langerhans dalam transmisi HIV dapat berubah tergantung pada status maturasi dan lingkungan imun. Aktivasi Imun: Aktivasi imun oleh faktor-faktor seperti infeksi bakteri dapat meningkatkan kerentanan sel Langerhans terhadap infeksi HIV, terutama pada mukosa vagina. Dalam keseluruhan, langerin memainkan peran penting sebagai penghalang alamiah terhadap infeksi HIV, tetapi kompleksitas peran sel Langerhans dalam



masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami dinamika yang tepat (al., 2023a) .

II.4.1. Langerin: a specific CLR of Langerhans cells

Sebagai DC-SIGN, langerin adalah lektin tipe-C tipe II, hampir secara eksklusif diekspresikan pada LC epidermis, tetapi juga hadir pada CD103+ DC dermal dan CD8+ DC kelenjar getah bening. LC adalah bagian dari SD, yang perannya tidak sepenuhnya jelas. Meskipun pada awalnya mereka diasumsikan berfungsi sebagai APC, seperti SD dermal atau stroma, bukti akumulasi kegagalan mereka untuk menyajikan antigen dari berbagai virus dan parasit ke aktivasi sel T dan pengamatan bahwa LC menginduksi sel pengatur T mendukung anggapan bahwa sel-sel ini mungkin memiliki peran immunosupresif, tolerogenic. (Maarifi et al., 2020; Rhodes et al., 2021a; Van Der Vlist & Geijtenbeek, 2010)

Ciri khas LC adalah butiran Birbeck, dan langerin telah terbukti menjadi komponen utama dan bertanggung jawab atas pembentukan raket tenis ini atau struktur membran berbentuk batang. Ini mengikat patogen melalui pengenalan struktur mannose terhadap amplop virus, struktur mannan dan β -glukan pada jamur. Langerin sangat penting dalam perlindungan terhadap infeksi HIV karena menangkap virion HIV-1 dengan mengikat amplop glikoprotein gp120, dan ini menyebabkan degradasi mereka dalam butiran Birbeck. (Oda et al., 2022; Thornton et al., 2020a)

Langerin adalah reseptor transmembran tipe II (328 asam amino, 37,5 kDa) dengan organisasi molekul keseluruhan yang mirip dengan DC-SIGN dan CLR lainnya: terdiri dari domain sitoplasma terminal-N, domain transmembran, daerah leher, dan CRD tipe-C terminal-C. Domain sitoplasma langerin mengandung motif pensinyalan kaya prolin, yang dapat berfungsi sebagai situs docking untuk protein transduksi sinyal, dan memang, itu terbukti penting untuk penargetan intraseluler langerin. Meskipun demikian, peran pensinyalan langerin masih belum

izález et al., 2024; Jin et al., 2014; Kervevan et al., 2021a)



CRD langerin mengandung motif EPN yang menunjukkan kekhususannya untuk gula jenis mannose. Analisis array glikan menggunakan langerin trimeric terpotong, telah mengungkapkan beberapa jenis karbohidrat sebagai ligan langerin. Seperti yang diharapkan, langerin terikat oligosakarida terkait-N mannose tinggi, namun, satu-satunya ligan langerin berbasis fukosa adalah antigen golongan darah B (Gal α 1-3 (Fuc α 1-2) Gal). (Herrera-González et al., 2024)

Selain itu, sifat khusus langerin untuk mengikat glycans yang berakhir pada galaktosa 6-sulfat juga ditemukan yang menjelaskan kemampuan langerin untuk mengenali keratin sulfat. Studi struktural pengenalan ligan oleh langerin mengungkapkan bahwa ia mengikat struktur mannose tinggi melalui mannose terminal non-reduksi dan Man internal α 1-2 Man (gbr. 19A), yang memiliki beberapa mode pengikatan di situs pengikatan gula yang bergantung pada Ca^{2+} konvensional. Mode pengikatan residu mannose non-reduksi ini hampir sama dengan mannose monosakarida (pdb: 3P7G), kecuali bahwa itu adalah 180° dibalik oleh sumbu tegak lurus terhadap ikatan C3-C4. Berbeda dengan DC-SIGN, langerin hanya memiliki situs pengikatan kecil yang diperluas yang menghubungkan residu gula lainnya dalam oligosakarida mannose tinggi, dan afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap oligosakarida ini dibandingkan dengan mannose mungkin merupakan efek statistik memiliki beberapa residu mannose yang tersedia, seperti dalam kasus DC-SIGN. (Cardinaud et al., 2017; Herrera-González et al., 2024)

II.4.2. Struktur langerin dan perannya

Daerah leher langerin terdiri dari serangkaian heptad, meskipun pengulangan ini tidak sejelas pengulangan asam amino tandem 23 di leher DC-SIGN. Heptad ini bertanggung jawab atas oligomerisasi langerin menjadi trimer. Langerin trimerik agak merupakan unit kaku dengan CRD seperti yang dapat dilihat pada struktur kristal langerin trimerik terpotong : CRD kontak dengan daerah leher dan ini mengarah pada pengaturan situs pengikatan



gula primer pada posisi tetap yang dipisahkan oleh jarak 42Å (gbr. 20B). Satu-satunya fleksibilitas yang signifikan dalam CRD diamati pada daerah loop yang terdiri dari residu 258-262 (gambar 18), dan hasil kemungkinan besar karena tidak adanya situs Ca^{2+} tambahan yang ada di banyak CRD lainnya. Organisasi tetap semacam situs pengikat gula ini dapat membatasi pengenalan ligan oleh langerin. (Jin et al., 2014; Oda et al., 2022; Thornton et al., 2020b)

II.4.3. Perbandingan CRD DC-SIGN dan langerin

Baik DC-SIGN dan langerin adalah lektin tipe II dengan CRD tipe-C. Urutan dan struktur keseluruhan CRD mereka dekat dan sesuai dengan lipatan CRD klasik. Namun, beberapa perbedaan penting dapat dilacak dalam kedua CRD ini. (Jin et al., 2014)

Langerin memiliki beberapa elemen struktural yang tidak ada dalam DC-SIGN CRD, termasuk heliks 310 dekat dengan situs pengikatan gula, dan untai $\text{b2}^{\wedge}'$ tambahan. Seluruh struktur CRD langerin didukung oleh dua jembatan disulfida yang dilestarikan, berbeda dengan empat ikatan S-S di DC-SIGN. Tidak seperti DC-SIGN, Langerin CRD hanya memiliki satu ion Ca^{2+} di situs Ca 2 (situs pengikatan gula konvensional), dan kurangnya ion Ca^{2+} lainnya di situs 1 dan 3 mungkin menjadi alasan fleksibilitas tinggi dari loop $\text{b2-b2}^{\wedge}'$ yang terdiri dari residu 258-262, yang juga mengarah pada pembentukan alur besar khusus untuk struktur langerin. (Kervevan et al., 2021a; Rhodes et al., 2021a)

Namun, perbedaan yang paling relevan dari kedua lektin ini adalah dalam topologi situs pengikatan gula mereka. Fitur unik dari langerin CRD adalah adanya dua residu lisin (Lys299 dan Lys313) di situs pengikatan gula, yang menyediakan situs pengikatan karakter dasar yang memungkinkan langerin untuk mengakomodasi gula sulfat di situs pengikatannya. Di sisi lain,



3 adalah rantai samping penting di situs pengikatan gula DC-SIGN karena ikatannya disusun dengan cincin gula dalam langerin. Posisi Phe315 tidak cocok untuk

berpartisipasi dalam pengikatan gula tersebut . Secara keseluruhan topologi langerin CRD hanya menyusun situs pengikatan kecil yang sangat dibatasi oleh Lys299 , sedangkan DC-SIGN memiliki potensi untuk mengadaptasi oligosakarida yang lebih luas dengan situs pengikatan terbuka lebar. (Jan et al., 2019; Llibre et al., 2016; Naqvi & Endsley, 2020)

Persimpangan CRD-neck DC-SIGN dan langerin juga berbeda : sementara fleksibilitas dalam DC-SIGN dipertahankan, trimer langerin menyajikan CRD dengan cara yang agak kaku. Ini mungkin mengarah pada cara pengenalan ligan yang berbeda dari dua lektin. Akhirnya, lokalisasi kedua lektin ini di mukosa berbeda. Langerin diekspresikan pada LC yang berada di epitel, sedangkan DC-SIGN mengekspresikan stroma SD survei stroma yang mendasarinya. Jadi LC dengan langerin adalah penghalang pertama yang dihadapi patogen yang menyerang jaringan mukosa.(Kervevan et al., 2021a; Rhodes et al., 2021a)

Langerin adalah protein yang berperan dalam respon imun terhadap infeksi HIV-1. Ini diekspresikan pada sel Langerhans, yang merupakan jenis sel dendritik yang ditemukan di kulit dan jaringan mukosa. Langerin telah terbukti mengikat HIV-1 dan memediasi penyerapan HIV yang efisien oleh sel Langerhans, tetapi juga merusak infeksi sel Langerhans oleh HIV-1; (Kervevan et al., 2021a; Maarifi et al., 2020; Rhodes et al., 2021a)

Langerin mencegah penularan HIV-1 oleh sel Langerhans (LCs) melalui beberapa mekanisme; Internalisasi dan degradasi: Langerin menangkap HIV-1 dan menginternalisasinya ke dalam butiran Birbeck, di mana ia terdegradasi, mencegah infeksi LC dan menjaga mereka refrakter terhadap penularan HIV-1. Penghambatan infeksi LC: Langerin menghambat infeksi LC, yang pada gilirannya mencegah penularan HIV-1 ke sel T. Pemulungan virus: Langerin terlibat

n virus, yang mencegah infeksi HIV-1 LC tetapi juga mencegah infeksi sel di isi kekebalan: LC yang belum matang, yang sangat mengekspresikan CD1a dan



langerin, sangat rentan terhadap infeksi HIV-1, membentuk penghalang alami terhadap penularan HIV-1 seksual pada wanita (Maarifi et al., 2020; Oda et al., 2022; Rhodes et al., 2021a).

II.5. Peranan IL-12 pada HIV

Karena terlibat dalam pembentukan sel Th1 dan respons imun yang dimediasi sel, IL-12, yang merupakan sitokin heterodimer 70-kDa, sebagian besar dibuat oleh monosit, memainkan peran penting dalam resistensi host terhadap infeksi HIV. Dalam infeksi HIV, IL-12 telah terbukti meningkatkan aktivitas sitotoksik spesifik HIV-1 dari jalur CTL. Selain itu, IL-12 telah terbukti meningkatkan ekspresi unsur sitotoksik seperti perforin, serin esterase, dan antigen intraseluler yang dibatasi sel T-1 (TIA-1) dalam sel sitotoksik MHC yang tidak dibatasi. (Isiaku et al., 2023; Tugues et al., 2015)

Setelah inkubasi dengan IL-12, granularitas telah ditingkatkan dalam mikroskop cahaya. Ini mungkin merupakan mekanisme kerja IL-12 pada CTL spesifik HIV-1, karena IL-12 menghambat apoptosis karena kekurangan IL-2 pada klon Th1. Namun, efek IL-12 pada sitotoksitas tidak bergantung pada kelangsungan hidup sel, karena jumlah sel yang layak digunakan untuk tes pelepasan kromium saPeran IL-12 dalam stimulasi CTL dan generasi masih perlu ditentukan in vivo. Namun, kemampuan IL-12 untuk menambah CTL spesifik HIV-1 secara in vitro mendukung IL-12 sebagai alternatif terapi berbasis kekebalan. (Edupuganti et al., 2020; Nizzoli et al., 2013)

II.5.1. Produksi IL-12 pada HIV

Penurunan produksi IL-12: Penyakit HIV terkait dengan hilangnya respons tipe 1,



produksi IL-12. Efek langsung HIV atau proteinnya pada sel penyaji antigen dikaitkan dengan penurunan produksi IL-12 pada monosit, makrofag, dan sel dendritik pasien yang terinfeksi. Jika mereka distimulasi dengan berbagai agen. Produksi IL-12 yang tidak diatur:

Dalam kasus infeksi HIV akut atau awal, produksi IL-12 tidak diatur. Terapi antiretroviral yang sangat aktif (ART) dapat memperbaiki disregulasi ini. Gangguan IFN- γ priming: Selama infeksi HIV primer, kapasitas IFN- γ -produktif PBMC menurun, mungkin karena penurunan sirkulasi sel dendritik plasmacytoid. Gangguan pada IFN- γ priming dapat menyebabkan penurunan produksi IL-12 yang terlihat pada infeksi HIV. Overekspresi agen immunosupresif: Overekspresi agen immunosupresif sering terjadi karena infeksi HIV, yang mengganggu produksi IL-12 dan IFN- γ . Singkatnya, infeksi HIV memengaruhi produksi IL-12 dengan mengurangi produksinya dalam sel penyaji antigen, merusak IFN- γ priming, dan menyebabkan ekspresi berlebihan dari agen immunosupresif yang menghambat produksi IL-12 dan IFN- γ . (Edupuganti et al., 2020; Isiaku et al., 2023)

Sekresi interferon-gamma (IFN- γ) dan induksi sel T helper Th1 adalah faktor utama yang memediasi efek hilir aktivasi IL-12, yang terlibat dalam imunitas yang dimediasi sel (CMI) dan imunitas antitumor. IL-12 juga memicu sekresi faktor lain, seperti faktor tumor necrosis alpha (TNF- α), faktor stimulasi koloni granulocyte-macrophage (GM-CSF), dan IL-2. IL-12 juga memainkan peran penting dalam menghubungkan imunitas bawaan dan adaptif dengan mengontrol peradangan. Selain itu, ini memiliki efek pleiotropik pada berbagai sel kekebalan yang ada di sekitar mikro tumor, termasuk sel dendritik, makrofag, dan sel pembunuh alami (NK). (Nizzoli et al., 2013; Villinger & Ansari, 2010)

Dalam kasus infeksi HIV, produksi IL-12 tidak diatur, yang membuat pasien HIV lebih rentan terhadap infeksi oportunistik. Efek langsung HIV atau proteinnya pada sel penyaji antigen dikaitkan dengan penurunan produksi IL-12. Ini juga dikaitkan dengan penurunan produksi IL-12

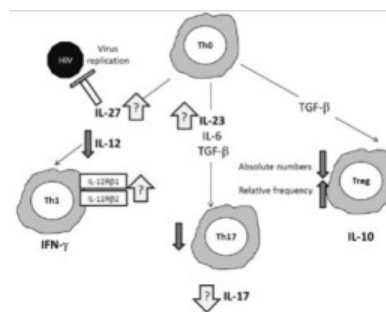


makrofag, dan sel dendritik pasien yang terinfeksi HIV ketika mereka distimulasi dengan antigen. Infeksi langsung monosit/makrofag atau sel dendritik dapat menyebabkan

penurunan produksi IL-12, tetapi infeksi langsung virus mungkin tidak terjadi dengan sering. (Edupuganti et al., 2020; Isiaku et al., 2023; Nizzoli et al., 2013)

II.5.2. Peranan IL-12 terhadap respon imun pada HIV

Interleukin-12 (IL-12) adalah sitokin heterodimer 70-kDa yang sebagian besar dibuat oleh monosit dan diketahui memainkan peran penting dalam respon imun terhadap HIV dengan meningkatkan perkembangan sel Th1 dan respons imun yang dimediasi sel. Dalam infeksi HIV, IL-12 telah terbukti meningkatkan aktivitas sitotoksik spesifik HIV-1 dari garis CTL. Selain itu, IL-12 telah terbukti meningkatkan ekspresi komponen sitotoksik seperti perforin, serin esterase, dan antigen intraseluler terbatas sel T-1 (TIA-1) dalam sel sitotoksik MHC yang tidak terbatas. Karena telah diamati bahwa setelah inkubasi dengan IL-12, granularitas mikroskop cahaya meningkat, ini mungkin merupakan cara IL-12 menambah CTL spesifik HIV-1 secara in vitro. Selain itu, IL-12 mencegah apoptosis pada klon Th1 yang kekurangan IL-2, yang dapat membantu meningkatkan kelangsungan hidup sel selama kultur dengan IL-2, Gambar 11. (Edupuganti et al., 2020; Isiaku et al., 2023; Tugues et al., 2015)



Gambar 10 . Peranan IL-12 pada infeksi HIV dan efeknya pada jumlah sel T CD4⁺ (Saraya et al., 2017)



IL-12 dalam respon imun tipe I terhadap HIV

IL-12 (IL-12) adalah sitokin heterodimer 70-kDa yang sebagian besar dibuat oleh monosit dan diketahui memainkan peran penting dalam pembentukan respon imun tipe I terhadap

HIV dengan meningkatkan generasi sel Th1 dan respons imun yang dimediasi sel. Dalam infeksi HIV, IL-12 telah terbukti meningkatkan aktivitas sitotoksik spesifik HIV-1 dari jalur CTL. Selain itu, IL-12 telah terbukti meningkatkan ekspresi komponen sitotoksik seperti perforin, serin esterase, dan antigen intraseluler terbatas sel T-1 (TIA-1) dalam sel sitotoksik MHC yang tidak terbatas. Karena telah diamati bahwa setelah inkubasi dengan IL-12, granularitas mikroskop cahaya meningkat, ini mungkin merupakan cara IL-12 menambah CTL spesifik HIV-1 secara in vitro. Selain itu, IL-12 mencegah apoptosis pada klon Th1 yang kekurangan IL-2, yang dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel. (Edupuganti et al., 2020; Nizzoli et al., 2013)

Interleukin-12 (IL-12) mengatur respons kekebalan tubuh bawaan dan adaptif. Ini adalah peran penting dalam sistem kekebalan tubuh. Ini dibuat oleh sel penyaji antigen yang diaktifkan (APC), termasuk sel dendritik dan makrofag, dan sangat penting untuk perkembangan respons Th1 serta produksi interferon-gamma (IFN-gamma) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) oleh sel T dan sel pembunuh alami (NK) [1]. Selain itu, IL-12 mengurangi penekanan IFN-gamma yang dimediasi IL-4, dan sel T yang menghasilkan IL-12 memiliki coreceptor, CD30, yang terkait dengan aktivitas IL-12. (Tugues et al., 2015; Villinger & Ansari, 2010)

Dalam kasus infeksi HIV, produksi IL-12 tidak diatur, yang membuat pasien HIV lebih rentan terhadap infeksi oportunistik. Efek langsung HIV atau proteinnya pada sel penyaji antigen dikaitkan dengan penurunan produksi IL-12. Ini juga dikaitkan dengan penurunan produksi IL-12 pada monosit, makrofag, dan sel dendritik pasien yang terinfeksi HIV ketika mereka distimulasi dengan berbagai agen [1]. Infeksi langsung monosit/makrofag atau sel dendritik dapat menyebabkan penurunan produksi IL-12, tetapi infeksi langsung virus mungkin tidak terjadi

izzoli et al., 2013; Villinger & Ansari, 2010)



Meskipun terapi IL-12 mungkin tidak bermanfaat dalam kasus infeksi HIV yang mapan, pengkondisian IL-12 pada hewan selama infeksi SIV akut telah menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk memperlambat perkembangan penyakit, menunjukkan bahwa IL-12 dapat berfungsi sebagai tambahan vaksin penting dan sebagai pengobatan untuk agen oportunistik atau neoplasma tertentu, seperti sarkoma Kaposi. (Edupuganti et al., 2020)

II.5.5. Hubungan Antara IL-12 Dan Infeksi Oportunistik HIV

Interleukin-12 (IL-12) melakukan banyak hal untuk membantu pasien HIV mendapatkan resistensi host terhadap infeksi oportunistik (IO). IL-12 adalah heterodimer yang dibuat oleh sel fagositik dan penyaji antigen, dan meningkatkan aktivitas sitotoksik spesifik HIV dari garis CTL dengan meningkatkan ekspresi bahan sitotoksik seperti perforin, serin esterase, dan antigen intraseluler terbatas sel T-1 (TIA-1) pada sel sitotoksik MHC yang tidak terbatas. (Isiaku et al., 2023; Tugues et al., 2015)

Interleukin-12 (IL-12) adalah komponen penting dari resistensi host terhadap infeksi oportunistik (IO) pada pasien HIV. IL-12 dibuat oleh sel fagositik dan penyaji antigen dan meningkatkan aktivitas sitotoksik spesifik HIV dari garis CTL dengan meningkatkan ekspresi komponen sitotoksik seperti perforin, serin esterase, dan antigen intraseluler terbatas sel T-1 (TIA-1) pada sel sitotoksik MHC yang tidak terbatas. Selain itu, IL-12 memiliki potensi untuk meningkatkan respons proliferasi Ag khusus, aktivitas NK, dan pembentukan klon Th1 dalam PBMC orang yang terinfeksi HIV-1. (Edupuganti et al., 2020)

II.6. Infeksi HIV melalui transmisi seksual



OGIESC

adalah singkatan dari Sexual Orientation, Gender Identity, Gender Expression, dan seks. Konsep ini digunakan untuk memahami dan menghargai keberagaman dalam

orientasi seksual, identitas gender, ekspresi gender, dan karakteristik seksual. Berikut adalah penjelasan lebih lanjut tentang setiap komponen: Sexual Orientation (Orientasi Seksual): Merujuk pada daya tarik romantis dan/atau seksual seseorang terhadap orang lain. Contoh orientasi seksual meliputi heteroseksual, homoseksual, biseksual, dan aseksual. Gender Identity (Identitas Gender): Perasaan dalam diri seseorang tentang menjadi laki-laki, perempuan, atau tidak termasuk dalam keduanya. Identitas gender berbeda dengan jenis kelamin yang ditetapkan saat lahir. Gender Expression (Ekspresi Gender): Cara seseorang menunjukkan identitas gender mereka melalui pilihan pakaian, gaya rambut, perilaku, dan penggunaan kata ganti. Sex Characteristics (Karakteristik Seksual): Fitur fisik yang umumnya dikaitkan dengan laki-laki atau perempuan, seperti kromosom, alat kelamin, hormon, dan karakteristik seksual sekunder (Doble et al., 2022; Universal Periodic Review, 2016).

SOGIESC penting karena membantu mempromosikan pemahaman dan penerimaan terhadap keberagaman, serta memastikan semua orang memiliki hak yang sama tanpa diskriminasi berdasarkan orientasi seksual, identitas gender, ekspresi gender, atau karakteristik seksual mereka. Istilah ini sering digunakan secara bergantian dengan LGBTIQ+, tetapi SOGIESC lebih inklusif karena mencakup berbagai identitas dan pengalaman (Doble et al., 2022; Universal Periodic Review, 2016).

Tipe-tipe hubungan seksual juga dapat dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan aktivitas dan preferensi seksual. Berikut adalah penjelasan tentang beberapa tipe hubungan seksual (West-Livingston et al., 2021):

Jenis Aktivitas Seksual



Aktivitas seksual di mana mulut digunakan untuk merangsang alat kelamin, seperti fellatio (stimulasi penis) dan cunnilingus (stimulasi vagina). Atau aktivitas

seksual di mana satu individu merangsang alat kelamin dan payudara pasangannya menggunakan mulut, lidah, atau bibir. Contoh dari seks oral termasuk fellatio (stimulasi penis dengan mulut), cunnilingus (stimulasi vagina dengan mulut), dan anilingus (stimulasi anus dengan mulut).

Seks Anal: Aktivitas seksual yang melibatkan penetrasi anus dengan penis atau alat bantu seksual. Seks anal melibatkan rangsangan atau penetrasi anus dengan menggunakan alat kelamin atau objek lainnya. Aktivitas ini dapat dilakukan oleh pasangan heteroseksual maupun homoseksual dan dapat melibatkan penetrasi dengan penis, jari, atau alat bantu seksual lainnya.

Seks Vaginal: Aktivitas seksual yang melibatkan penetrasi vagina oleh penis.

Masturbasi: Aktivitas seksual solo yang dilakukan untuk mencapai kepuasan tanpa bantuan orang lain. Masturbasi adalah aktivitas seksual yang dilakukan sendiri tanpa bantuan orang lain. Ini bisa menjadi cara untuk menemukan preferensi diri sendiri dan dapat melibatkan penggunaan mainan seks jika diperlukan.

Voice/Video Call Seks: Aktivitas seksual jarak jauh melalui komunikasi suara atau video. Voice/video call seks adalah interaksi seksual jarak jauh melalui panggilan suara atau video. Pasangan dapat berinteraksi secara seksual melalui suara atau video, memberikan kepuasan seksual tanpa kontak fisik langsung.

II.6.2. Risiko Penularan Seksual

1. **Jenis Hubungan Seks:** Seks Vagina dan Anal: Kedua jenis hubungan seks ini memiliki risiko penularan yang signifikan. Risiko penularan melalui seks anal lebih tinggi daripada seks vagina karena jaringan anus yang lebih tipis dan rentan terluka. Seks Oral: Meskipun risikonya lebih rendah, penularan HIV masih mungkin terjadi jika ada luka terbuka di mulut, seperti sariawan atau gusi berdarah.



Kondom: Tidak menggunakan kondom saat berhubungan seks meningkatkan risiko penularan HIV secara signifikan. Kondom dapat mengurangi risiko ini dengan efektif.

3. Berganti-Ganti Pasangan: Semakin banyak pasangan seksual yang berganti, semakin tinggi risiko terinfeksi HIV. Hal ini karena sulit mengetahui status HIV pasangan yang baru dikenal.
4. Status HIV Pasangan: Berhubungan seks dengan seseorang yang terinfeksi HIV tanpa kondom meningkatkan risiko penularan. Risiko ini tidak hanya terjadi pada hubungan pertama kali, tetapi juga pada hubungan berikutnya.

HIV merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh, dengan penularan utamanya melalui paparan cairan tubuh seperti darah, semen, cairan vagina, dan ASI. Risiko penularan HIV melalui aktivitas seksual dipengaruhi secara signifikan oleh kadar viral load (jumlah partikel virus dalam darah) dan jenis paparan seksual. Berikut analisis komprehensif berdasarkan bukti ilmiah terbaru: Faktor Penentu Risiko Penularan Seksual; Viral Load dan Terapi Antiretroviral (ART), Viral load merupakan prediktor utama risiko penularan: Infeksi primer (minggu pertama setelah terinfeksi): Viral load mencapai puncak (≥ 1 juta kopi/mL), dengan risiko penularan mencapai 50%. ART efektif: Menekan viral load hingga <50 kopi/mL mengurangi risiko penularan seksual sebesar 96% (studi HPTN 052). Studi PARTNER dan Opposite Attract melaporkan 0 kasus penularan dalam 130.000 hubungan tanpa kondom saat viral load tidak terdeteksi. IMS (Infeksi Menular Seksual): Meningkatkan viral load lokal di cairan genital hingga 8-10 kali, bahkan jika viral load darah tidak terdeteksi (Djiadeu et al., 2023; Passmore et al., 2016; Rodger et al., 2019a).

Mekanisme biologis pada anus memiliki lapisan epitel rektum 25x lebih tipis daripada vagina, kaya sel CD4+ target HIV. Selain itu trauma mikro saat hubungan anal menyebabkan 80% lebih banyak laserasi dibanding vaginal. Strategi Mitigasi Risiko berupa Intervensi Biomedis; re Prophylaxis) akan efektivitas 99% jika digunakan konsisten. Pengobatan IMS t viral load genital 2-3 log₁₀. Sirkumsisi pria, mengurangi risiko penularan



vaginal 50-60%. Perilaku Protektif dengan kondom lateks akan mengurangi risiko 70-95% untuk seks anal/vaginal. Pasangan seksual monogami mutual, menurunkan paparan kumulatif 89% pada populasi LSL (Djiadeu et al., 2023; Passmore et al., 2016; Van Doren et al., 2024a) .

II.6.3. Mekanisme invasi HIV pada mukosa genital

Penularan seksual melalui mukosa genital dan rektum menyumbang sebagian besar infeksi HIV-1 di seluruh dunia. Invasi virus pada wanita terjadi sebagian besar melalui epitel skuamosa non-keratin vagina dan ektoserviks, dan juga melalui epitel kolumnar satu lapis endoserviks. Penularan seksual pada pria paling sering terjadi melalui kulup bagian dalam dan uretra penis sebagai konsekuensi dari hubungan penis-vagina atau penis-anal. Meskipun penularan seksual melalui mukosa genital adalah rute infeksi yang mendominasi untuk kedua jenis kelamin, wanita tampaknya lebih rentan terhadap jenis invasi virus melalui jaringan serviks (tabel 1). Oleh karena itu, mekanisme penularan seksual HIV pada mukosa genital wanita ditinjau di tabel 4 ini secara lebih rinci.(Bracq et al., 2018; Nijmeijer et al., 2021; Nijmeijer & Geijtenbeek, 2019)

Vagina manusia dan ektoserviks ditutupi oleh epitel skuamosa non-keratinized, yang dapat terkelupas saat melakukan hubungan seksual. Lapisan subepitel mukosa genital adalah tempat yang sangat menguntungkan untuk replikasi HIV, karena diperkaya dengan SD, makrofag, dan sel T yang mengekspresikan CD4+, CCR5, dan dalam jumlah yang lebih rendah, reseptor CXCR4, yang membuat mereka rentan terhadap infeksi HIV. Ada beberapa jalur untuk virion HIV, baik sel donor bebas atau terinfeksi terkait, untuk melintasi permukaan mukosa genital wanita. Setelah virus melintasi mukosa genital, ia dapat mengakses sel target yang rentan di epitel basal dan stroma yang mendasarinya, yaitu LC di epitel, SD stroma yang terletak di bawah epitel, sel T dan

ia. (Bracq et al., 2018; Pena-Cruz et al., 2018)



Tabel 2.6.3. Kontribusi invasi HIV di mukosa

HIV invasion site	Anatomic sublocation	Type of epithelium	Transmission medium	Transmission probability per exposure event	Estimated contribution to HIV cases worldwide, n (millions)
Female genital tract	Vagina Ectocervix Endocervix Other	Squamous, non-keratinized Squamous, non-keratinized Columnar, single layer Various epithelia	Semen	1 in 200 to 1 in 2000	12.6
Male genital tract	Inner foreskin Penile Urethra Other	Squamous, poorly Keratinized Columnar, stratified Various epithelia	Cervicovaginal and rectal secretions and desquamations	1 in 700 to 1 in 3000	10.2
Intestinal tract	Rectum Upper gastrointestinal tract	Columnar, single layer Various epithelia	Semen	1 in 20 to 1 in 300 1 in 2500	3.9 1.5

Seperti yang diilustrasikan kemudian , virion HIV atau sel donor yang terinfeksi HIV dapat terperangkap dalam lendir, yang kemudian dapat menyebabkan perlekatan sel donor yang terinfeksi HIV ke permukaan luminal mukosa dan sel yang melekat dapat mulai mengeluarkan virion. Virion selanjutnya dapat menembus antara sel-sel epitel, di mana LC yang berada dapat menangkap virion dan menginternalisasinya ke kompartemen endositik.(Botting et al., 2017a)

Sama halnya, virion yang menembus dapat menyatu dengan limfosit T CD4+ + intraepitel dan menyebabkan infeksi produktif. Virion yang menembus juga dapat mengikuti transsitosis melalui sel epitel dan mengakibatkan infeksi produktif sel epitel basal atau internalisasi ke dalam kompartemen endositik mereka. Jika tidak terperangkap ke lendir, sel donor yang terinfeksi dan virion bebas dapat bermigrasi di sepanjang lecet ke stroma mukosa yang rentan.(Shey et al., 2015)

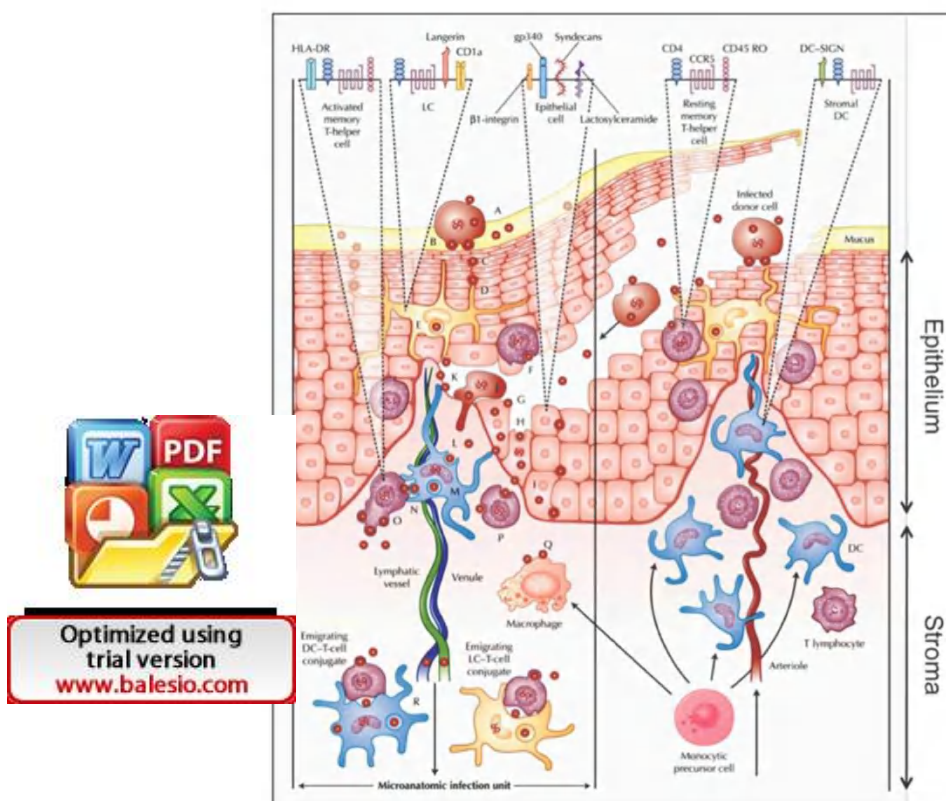


Jalur invasi HIV di mukosa saluran genital bagian bawah wanita. Papilla stroma di nggambarkan kapiler di mana sel-sel darah disuplai ke mukosa di mana monosit menjadi DC atau makrofag. Sisi kiri menggambarkan papilla yang tidak tertutup,

kemungkinan tempat infeksi, yang dihasilkan dari berbagi epitel luar selama hubungan seksual. Di bagian atas gambar, reseptor HIV dan beberapa reseptor sel fenotipik ditampilkan, gambar 10. (Hladik & Hope, 2009)

Setelah viron HIV mencapai stroma mukosa, mereka dapat menyebabkan infeksi produktif stroma SD atau virion dapat diinternalisasi ke kompartemen endositik SD. Stroma SD yang terinfeksi dapat mentransfer virus ke sel T CD4⁺ + melintasi sinaps infeksius, yang kemudian menghasilkan infeksi produktif masif sel T CD4⁺ + mukosa dan infeksi produktif sel T memori CD4⁺ + mukosa istirahat. Sel T CD4⁺ + dan SD yang terinfeksi secara produktif atau konjugatnya dapat bermigrasi ke submukosa dan mikrovessel limfatik dan vena yang mengering, dan dengan demikian menyebarkan virus. Virion HIV juga dapat mengikat dan mungkin menginfeksi makrofag stroma. (Bertram et al., 2019)

Stroma SD pada mukosa terlibat dalam peningkatan infeksi HIV yang dimediasi DC-SIGN. SD memainkan peran yang sangat penting dalam peningkatan infeksi HIV-1 dan penyebaran epitel karena virus membajak mereka untuk mencapai infeksi produktif sel T CD4⁺ + dan ledakan penyakit. (Bracq et al., 2018; Pena-Cruz et al., 2018)



Gambar 11. Transmisi HIV melalui epitel squamous traktus genitalia wanita.
(Hladik & Hope, 2009)

Stroma SD yang mengekspresikan SD lektin tipe-C (DC-Specific ICAM3 Grabbing Non-integrin) pada mukosa vagina ektoserviks secara terus menerus akan meningkatkan infektifitas sel T. Studi struktural 3D mikroskop elektron dari sinaps infeksius telah menjelaskan mekanisme ini: SD menghancurkan lingkungan ekstraseluler di sekitarnya, melalui ikatan pada virion dalam kompartemen sehingga permukaan mukosa tetap terlindungi. Kemudian sel T CD4+ diaktivasi oleh SD melalui tonjolan membran mereka, untuk meningkatkan CD4+ dan koreseptor ke dalam kompartemen SD untuk melakukan invaginasi pada virion sehingga transmisi dapat dicegah. Transmisi virion yang efisien dari SD ke sel T CD4+ memiliki peran yang berbeda dalam invasi HIV (Llibre et al., 2016; Pena-Cruz et al., 2018).

II.6.7. Risiko Transmisi HIV Berdasarkan Jenis Paparan Seksual

Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) ditularkan terutama melalui kontak seksual, dan risiko transmisi sangat bervariasi tergantung pada jenis hubungan seksual yang dilakukan. Tiga bentuk utama aktivitas seksual yang menjadi fokus penelitian adalah seks anal, seks vaginal, dan seks oral. Setiap jenis aktivitas ini memiliki tingkat risiko berbeda karena faktor biologis dan mekanisme penularan yang berbeda.

Seks anal, seks anal (receptive anal intercourse) merupakan aktivitas seksual dengan risiko tertinggi untuk penularan HIV. Mekanisme risiko karena lapisan rektum yang tipis dan mudah robek memungkinkan HIV untuk masuk ke dalam aliran darah lebih mudah. Selain itu, terdapat penurunan jumlah limfosit cd4+ di jaringan mukosa rektal. Menurut data cdc dan meta-analisis



global, kemungkinan transmisi HIV melalui seks anal reseptif adalah sekitar 1,38% per episode tanpa kondom (Patel et al., 2014) .

Seks Vaginal, Seks vaginal memiliki risiko lebih rendah dibandingkan seks anal, tetapi tetap signifikan, terutama pada perempuan. Mekanisme Risiko karena Vaginal mucosa dapat menjadi pintu masuk virus, terutama saat ada luka atau peradangan (misalnya akibat penyakit menular seksual lain). Risiko transmisi HIV dari pria ke wanita melalui seks vaginal adalah sekitar 0,08% per episode, dan dari wanita ke pria sekitar 0,04% (Boily et al., 2009) .

Seks Oral, Seks oral memiliki risiko yang jauh lebih rendah dibandingkan dua jenis hubungan seksual lainnya, tetapi tidak nol. Mekanisme Risiko karena HIV dapat ditemukan dalam air mani, cairan vaginal, dan darah menstruasi. Risiko meningkat jika terdapat luka terbuka di mulut atau jika terjadi ejakulasi di dalam mulut. Risiko penularan HIV dari seks oral sulit dihitung, tetapi diperkirakan $< 0.01\%$ per episode (Sharma et al., 2018) .

Sintesis Teoritis, Dari segi biologis, risiko tertinggi terjadi pada seks anal karena kerentanan jaringan rektum terhadap mikrotrauma. Seks vaginal menempati posisi kedua dalam hal risiko, tergantung pada status viral load dan keberadaan infeksi lain. Seks oral dianggap paling rendah risikonya, tetapi tetap menjadi jalur penularan potensial terutama jika ada luka atau ejakulasi oral.

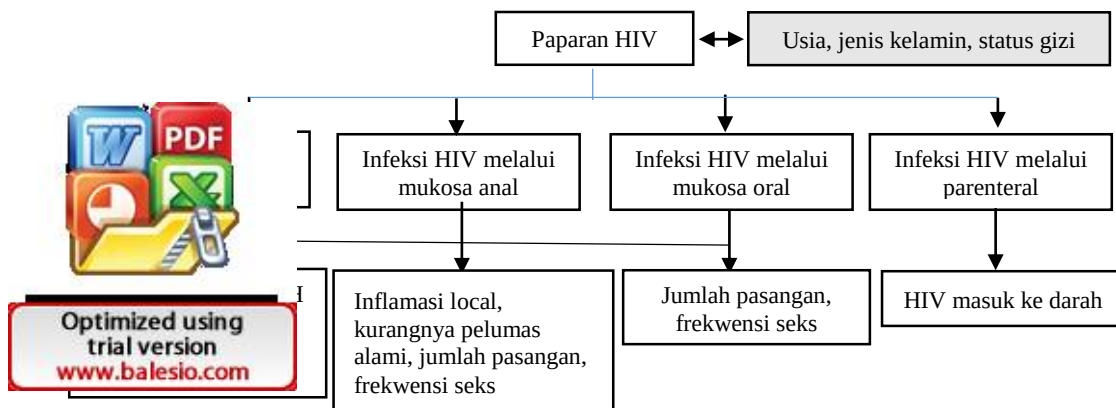
Kesimpulan, Dalam model teoritis ini, hubungan antara jenis aktivitas seksual dan risiko HIV dapat digambarkan dalam spektrum dari tinggi ke rendah: Seks anal reseptif (tinggi), Seks anal insertif & seks vaginal reseptif (sedang), Seks oral (rendah)

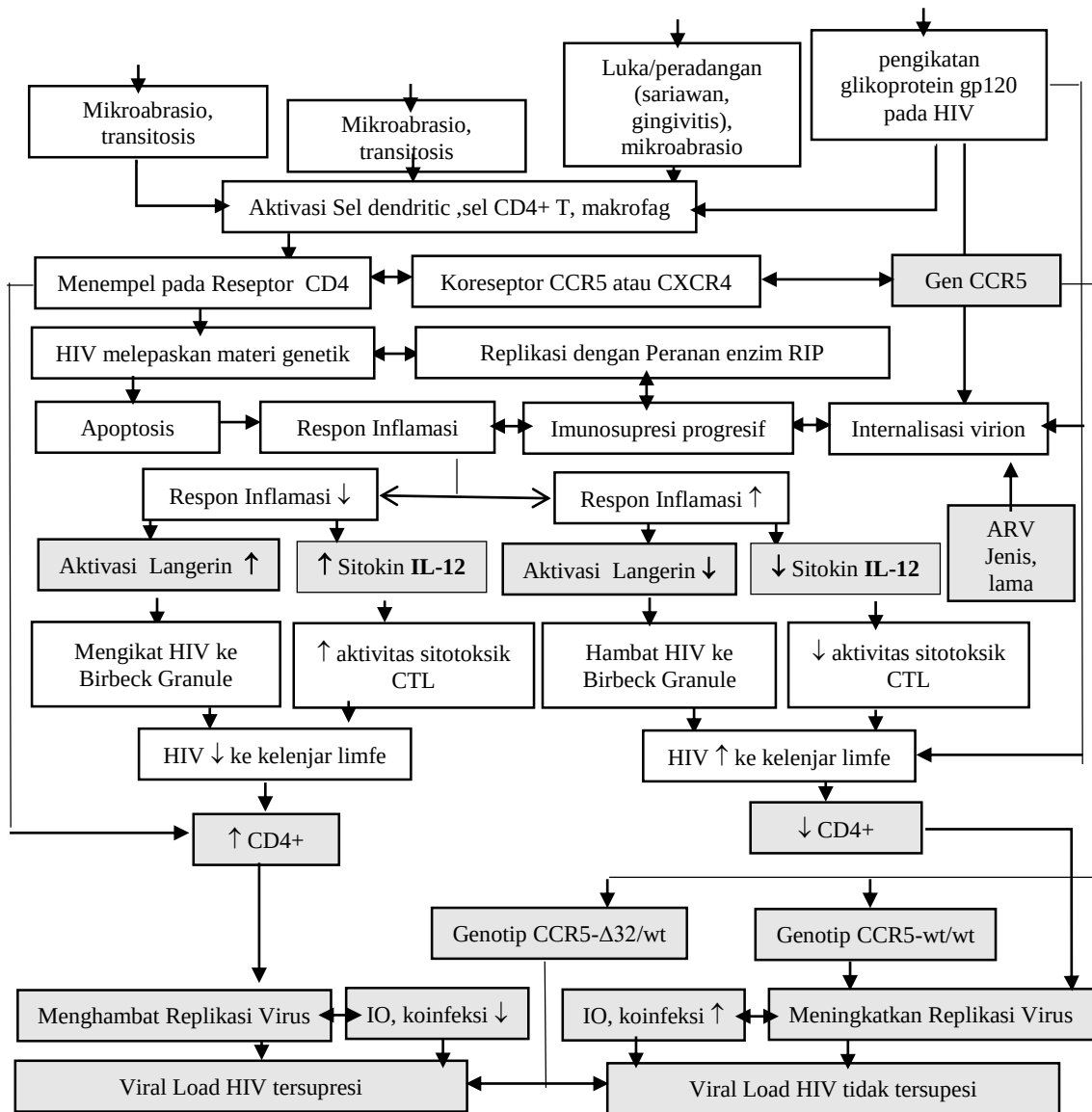


Pencegahan berbasis pendekatan risiko (risk-based prevention), seperti penggunaan *measure prophylaxis* (PrEP), dan pengobatan antiretroviral untuk orang dengan HIV untuk menekan laju transmisi HIV.

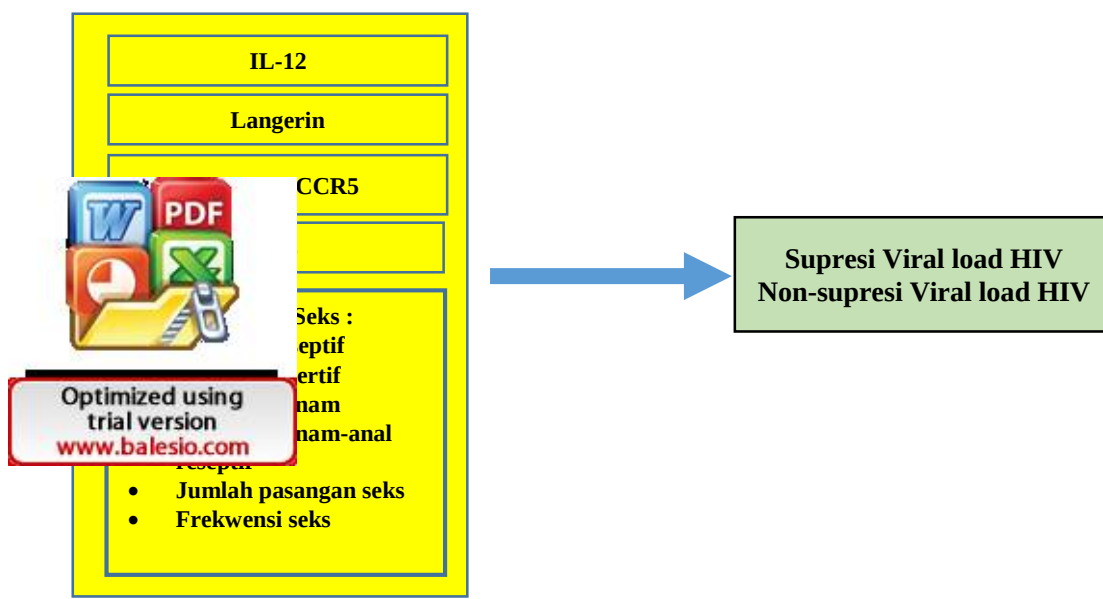
II. 7. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN

II. 7. 1. Kerangka Teori





II. 7. 2. Kerangka Konsep



	Variabel bebas
	Variabel tergantung

II. 7. 3. Variabel Penelitian

Variabel Bebas: Langerin, IL-12, CCR5-Δ32 , CD4, risiko paparan seksual

Variabel Tergantung: Supresi Viral load HIV dan Tanpa Supresi Viral load HIV

II. 7. 4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan positif antara Polimorfisme Gen CCR5, kadar Langerin, kadar IL-12, risiko paparan seksual anal reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif dengan supresi *Viral Load* pada ODHIV.
2. Terdapat faktor yang paling berperan antara Polimorfisme Gen CCR5, kadar Langerin, kadar IL-12, risiko paparan seksual anal reseptif, anal insertif, pervaginam dan pervaginam-anal reseptif dengan supresi *Viral Load* pada ODHIV



II. 7. 5. Definisi Operasional

Table 2.7.5. Variabel Dan Defenisi Operasional Penelitian

VARIABEL	Defenisi Operasional	Cara Pengukuran	Kriteria Pengukuran	Skala Data
Supresi VL	Respon virologis yang ditandai dengan penurunan hasil pemeriksaan kadar virus (viral load)	Pemeriksaan darah PCR HIV RNA	• Tersupresi kadar VL ≤ 40 • Tidak tersupresi kadar VL >40	Ordinal
Jenis Kelamin	Perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan, sehingga pengukuran dilakukan berdasarkan identitas biologis responden	Cara menanyakan langsung kepada responden, melalui wawancara, atau formulir	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal



Usia	Umur ODHIV yang diukur dari tanggal kelahiran hingga waktu pengumpulan data penelitian	Dinilai dari pengurangan tanggal pengumpulan data dengan tanggal lahir ODHIV	Ditunjukkan dalam tahun usia • < 45 tahun • ≥ 45 tahun	Rasio
Pendidikan	Pendidikan formal terakhir yang ditempuh hingga memperoleh ijazah.	Perbedaan tingkat pendidikan (tidak sekolah, SD, SMP, SMA, universitas)	• <u>Sekolah</u> • <u>Tidak sekolah</u>	Ordinal
CD4	Jumlah sel limfosit T helper per milimeter kubik darah (sel/mm ³)	Menggunakan flowcytometri untuk hitung sel CD4 secara absolut.	• ≤ 200 • > 200	Nominal
Gen CCR5-Δ32	Gen CCR5-Δ32 adalah varian genetik yang menyebabkan hilangnya fungsi reseptor CCR5, yang berperan penting dalam infeksi HIV	Sampel Darah: Gen CCR5 dapat diperiksa dengan mengambil sampel darah dari individu. Proses ini biasanya melibatkan ekstraksi DNA genomik dari sampel darah perifer	Hasil interpretasi 1. Gen CCR5-Δ32 alel 2. Gen CCR5-wt alel	Ordinal
Langerin	Langerin/CD207 yang diukur menggunakan metode ELISA adalah molekul C-pe lectin yang ekspresikan oleh sel Langerhans, yang berperan	CD207, Langerin (Kit Genie ELISA)(Assay Genie Catalog, 2024a)	Kadar 1. Tinggi jika >0,76 pg/ml 2. Rendah jika ≤0,76 pg/ml	Nominal



	penting dalam pengenalan antigen dan respons imun			
Interleukin-12	Kadar IL-12 yang diukur menggunakan metode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) untuk menentukan konsentrasi sitokin ini dalam serum atau jaringan	Human IL-12 (Interleukin 12) ELISA Kit(Assay Genie Catalog, 2024b)	Kadar 1. Tinggi jika >21,3 pg/ml 2. Rendah jika ≤21,3 pg/ml	Nominal
Risiko paparan seksual	Populasi berdasarkan aktifitas seksual utama	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	Risiko penularan 1. Risiko seks anal 2. Risiko seks pervaginam 3. Risiko seks oral	Ordinal
Paparan seksual Anal Reseptif	Populasi berdasarkan aktifitas seksual utama dalam posisi Boti (menerima seks anal)	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	1. Ya 2. Tidak	Ordinal
Paparan seksual Anal Insertif	Populasi berdasarkan aktifitas seksual utama dalam posisi Top (memberikan seks anal)	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	1. Ya 2. Tidak	Ordinal
Paparan seksual Pervaginam	Populasi berdasarkan aktifitas seksual utama dalam posisi pervaginam	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	1. Ya 2. Tidak	Ordinal
Paparan seksual Pervaginam -Anal Reseptif	Populasi berdasarkan aktifitas seksual utama dalam posisi Pervaginam dan menerima seks anal	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	1. Ya 2. Tidak	Ordinal
	Jumlah pasangan aktif dalam melakukan hubungan seksual	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	1. Pasangan seks 1 orang 2. Pasangan seks > 1 orang	Ordinal



Frekwensi hubungan seks	Jumlah frekwensi hubungan seks dalam seminggu	Melalui wawancara mendalam oleh konselor	1. Hubungan seks ≤ 2 kali 2. Hubungan seks > 2 kali	Ordinal
Lama ARV	Jangka waktu ODHIV minum ARV < 12 bulan (semua pasien mendapatkan ARV kurang dari 8 bulan)	Melalui lembar isian yang diamati waktu pertama kali ODHIV mendapatkan ARV hingga pengobatan bulan 6-7	6-7 bulan pengobatan	Nominal
Jenis ARV	Jenis obat antiretroviral yang digunakan dalam terapi HIV/AIDS seperti Tenofovir, lamivudine, efavirenz atau dolutegravir	Sesuai resep dokter dan catatan SIHA 2.1	• TLE ;Tenofovir, lamivudine, efavirenz • TLD ; Tenofovir, lamivudine, dolutegravir	Nominal
Status gizi	Status gizi didefinisikan sebagai keadaan tubuh akibat keseimbangan antara asupan zat gizi dari makanan dengan kebutuhan tubuh untuk metabolisme dan aktivitas	Status gizi dapat diukur secara antropometri, berat badan, tinggi badan (Indeks Massa Tubuh (IMT))	• Kurus: $<18,5$ • Normal: $18,5-22,9$ • Berat badan berlebih: ≥ 23 • Obesitas: ≥ 25	Ordinal
Koinfeksi TB/hepatitis	Keberadaan infeksi HVB/HVC atau TB	Tes anti-HBV,HCV, TB klinis/ BTA/TCM	• HBV • HCV • TB	Nominal

