

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyerang sel imunitas tubuh, khususnya sel CD4, yang menyebabkan individu yang terinfeksi menjadi lebih rentan mengalami infeksi oportunistik. Virus ini termasuk kedalam famili Retrovirus subfamily Lentivirus dengan molekul pembawa informasi genetik berupa ribonucleic acid (RNA).<sup>1</sup> Virus HIV ditularkan melalui kontak dengan cairan tubuh individu yang menderita HIV, umumnya melalui hubungan seksual tanpa alat pelindung atau penggunaan peralatan injeksi secara bergantian. Selain gejala klinis, penegakan diagnosis pasti HIV dapat berdasarkan pemeriksaan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).<sup>2</sup> Jumlah kasus infeksi HIV terus meningkat dari tahun ke tahun. Indonesia merupakan salah satu negara di Asia Tenggara dengan jumlah kasus HIV yang cukup tinggi. Di Indonesia, sekitar 540.000 orang hidup dengan infeksi HIV. Pada tahun 2012, jumlah infeksi HIV sekitar 21.511 kasus dan meningkat menjadi 41.250 kasus pada tahun 2016. Meskipun demikian, pada tahun 2021, jumlah infeksi HIV menurun menjadi sekitar 25.000 - 28.000. Tingkat penularan HIV bervariasi dari waktu ke waktu, tetapi penularan melalui hubungan seksual saat ini merupakan yang paling umum di Indonesia, yaitu sebesar 89%.<sup>3</sup> Cytomegalovirus (CMV) merupakan sebuah betaherpesvirus yang ditemukan pada 50 - 100% populasi manusia. Infeksi CMV awal biasanya terjadi pada masa kanak-kanak, dengan gejala yang minimal atau bahkan tidak ada, diikuti dengan infeksi laten di sepanjang hidup pada sel myeloid progenitor CD34+. Infeksi CMV laten pada individu yang sehat dikontrol oleh sistem imun tubuh yang baik, sehingga tidak menimbulkan gejala. Namun, pada individu yang

u berada pada kondisi imunokompromais, CMV dapat mengalami reaktivasi atau



ketika jumlah CD4 <200 sel/ $\mu$ L, yang mengakibatkan timbulnya manifestasi klinis pada berbagai organ sehingga dapat meningkatkan mortalitas. Hal ini disebabkan oleh gangguan imunitas seluler yang menghambat kontrol terhadap replikasi CMV, sehingga meningkatkan risiko manifestasi klinis yang berat seperti retinitis, kolitis, pneumonitis dan ensefalitis.<sup>4</sup>

Pada sebuah penelitian di Afrika manifestasi CMV seperti, retinitis, pneumonitis, dan kolitis merupakan manifestasi CMV yang paling umum ditemukan. Individu yang terinfeksi HIV dengan CMV seropositif akan mengalami progresi ke Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) yang lebih cepat yaitu sekitar 30 bulan dan akan mengalami penyakit yang lebih agresif apabila dibandingkan dengan pasien dengan CMV seronegatif.<sup>5</sup> Selain itu, pada studi di Uganda tahun 2023 melaporkan prevalensi seropositif CMV hingga 90% pada pasien HIV. Sekitar 18% pasien dengan CD4 <100 sel/ $\mu$ L mengalami manifestasi aktif.<sup>5,6</sup>

Sebuah studi yang dilakukan antara tahun 2004 dan 2015 melaporkan angka kejadian CMV sebesar 1,7 kasus per 1.000 pasien. Secara khusus, angka kejadian meningkat dari 0,6 kasus per 1.000 pasien antara tahun 2004 - 2010 menjadi 4,5 kasus per 1.000 pasien antara tahun 2010 - 2015. Di Afrika, seroprevalensi CMV di antara individu yang terinfeksi HIV melebihi 90%. Prevalensi retinitis CMV bervariasi secara global, dengan laporan berkisar antara 0% hingga 2,6% di Afrika dan tingkat yang lebih tinggi di negara-negara Asia, termasuk Cina dimana manifestasi klinis yang ditemukan antara lain retinitis, pneumonitis, gangguan pencernaan seperti kolitis dan esofagitis dan gangguan neurologis seperti ensefalitis dan myelitis.<sup>6,7</sup> Studi di India pada tahun 2022 menunjukkan bahwa 21,5% pasien HIV dengan CD4 <200 sel/ $\mu$ L menunjukkan gejala infeksi CMV aktif. Hal ini menunjukkan bahwa deteksi CMV meningkat karena penggunaan PCR dan antigenemia assay, bukan hanya diagnosis klinis.<sup>8,9</sup> Bahkan, sebuah studi besar di Amerika Serikat tahun 2021 yang



1 dari 2.000 pasien HIV menunjukkan bahwa walaupun ARV telah mengurangi

insiden CMV retinitis secara signifikan, CMV masih tetap ditemukan pada 15% pasien dengan CD4 <50 sel/ $\mu$ L dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas jangka panjang. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan HIV yang dikontrol pun dapat mengalami reaktivasi CMV subklinis yang meningkatkan peradangan sistemik.<sup>8,10</sup>

Infeksi oportunistik CMV pada pasien HIV yang telah memulai terapi ARV ditemukan berkaitan dengan infeksi lanjut yang lebih lama. Oleh karena itu, perlu pendekatan yang lebih holistik terkait kejadian CMV pada pasien HIV. Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah dengan melihat faktor - faktor yang berperan terhadap kejadian manifestasi klinis infeksi CMV pada pasien HIV seperti demografi, durasi HIV, komorbid, status imunologis (jumlah sel CD4) dan regimen terapi ARV. Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai faktor - faktor apa saja yang berperan terhadap manifestasi klinis infeksi CMV pada populasi HIV.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah bagaimana faktor - faktor yang berperan terhadap manifestasi klinis infeksi cytomegalovirus (CMV) pada populasi HIV.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui faktor - faktor yang berperan terhadap manifestasi klinis infeksi cytomegalovirus (CMV) pada populasi HIV.

### **1.3.2. Tujuan khusus**



1. Menganalisis hubungan antara lama menderita HIV dengan manifestasi klinis infeksi CMV pada pasien HIV.
2. Menganalisis hubungan antara regimen terapi HIV dengan manifestasi klinis infeksi CMV pada pasien HIV.
3. Menganalisis hubungan antara jumlah sel CD4 dengan manifestasi klinis infeksi CMV pada pasien HIV.
4. Menganalisis hubungan antara komorbid pada pasien HIV dengan manifestasi klinis infeksi CMV pada pasien HIV.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat akademis**

Untuk memberikan informasi mengenai faktor - faktor yang berperan terhadap manifestasi klinis infeksi CMV pada populasi HIV.

##### **1.4.2. Manfaat klinis**

Meningkatkan mutu pelayanan terhadap pasien HIV agar dilakukan deteksi, pencegahan lebih dini, serta terapi, sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat infeksi oportunistik, khususnya infeksi CMV.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyerang sel imunitas tubuh, khususnya sel CD4, sehingga membuat individu yang terinfeksi menjadi lebih rentan mengalami infeksi oportunistik. Virus ini termasuk kedalam famili Retrovirus subfamily Lentivirus dengan molekul pembawa informasi genetik berupa ribonucleic acid (RNA). Infeksi HIV ditularkan melalui kontak dengan cairan tubuh individu dengan HIV, umumnya selama hubungan seksual tanpa alat pelindung (berhubungan tanpa kondom atau tidak menerima terapi HIV untuk mencegah atau menekan virus) atau melalui penggunaan peralatan injeksi secara bergantian. Virus HIV terdiri dari dua tipe, yaitu HIV-1 yang merupakan virus klasik yang didapatkan pada sebagian besar populasi dunia sebagai pemicu AIDS dan HIV-2 yang umumnya kurang patogenik sehingga memerlukan waktu yang lebih lama untuk memunculkan gejala dan tanda penyakit.<sup>8</sup>

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) merupakan infeksi HIV kronis yang terjadi akibat konsekuensi dari penurunan sel CD4. AIDS didefinisikan sebagai kondisi dimana jumlah sel CD4 <200 sel/ $\mu$ L atau adanya kondisi yang mendefinisikan AIDS terlepas dari berapa pun jumlah sel CD4. Kondisi yang mendefinisikan AIDS merupakan penyakit oportunistik yang terjadi lebih sering dan lebih parah karena adanya kondisi immunosupresi. Kondisi ini utamanya berupa infeksi oportunistik, tetapi juga beberapa keganasan tertentu,



serta kondisi tanpa etiologi yang jelas dan diperkirakan berkaitan dengan infeksi HIV yang tidak terkontrol, seperti wasting dan ensefalopati.<sup>11</sup>

World Health Organization (WHO) merekomendasikan setiap orang yang kemungkinan berisiko mengalami HIV untuk melakukan pemeriksaan diagnostik cepat dengan menggunakan pemeriksaan rapid test yang sederhana dan murah. Pada awal infeksi HIV, yang merupakan periode replikasi virus dan infeksi sel T CD4, kadar RNA virus terdeteksi sangat tinggi (>100.000 kopi/mL) dan jumlah sel CD4 dapat menurun sementara. Pemeriksaan jumlah CD4 merupakan pemeriksaan darah yang digunakan untuk menilai progresi penyakit HIV, termasuk risiko mengalami infeksi oportunistik dan penggunaan terapi preventif. Pengukuran jumlah virus HIV di dalam darah digunakan untuk memantau kadar replikasi virus dan efektivitas terapi ARV.<sup>12</sup>

## 2.2 Infeksi Oportunistik CMV

Human Cytomegalovirus (CMV) merupakan virus DNA dari keluarga Herpesviridae yang bersifat laten dan dapat bertahan seumur hidup dalam tubuh manusia. Pada individu imunokompeten, infeksi CMV umumnya asimtomatik atau hanya menimbulkan gejala ringan seperti sindrom mononukleosis. Namun, pada populasi immunokompromais seperti penderita HIV, CMV menjadi salah satu infeksi oportunistik yang paling serius. Manifestasi klinis yang ditimbulkan akibat infeksi CMV pada pasien immunokompromais sangat luas, di antaranya sindrom febris, hepatitis, pneumonitis, retinitis, ensefalitis, esofagitis, dan kolitis. Karena tanda dan gejala penyakit CMV sering ditemukan mirip dengan proses infeksi lainnya, diagnosis ditegakkan berdasarkan riwayat klinis, presentasi klinis, dan pemeriksaan penunjang laboratorium. Infeksi CMV dapat berbentuk laten di sepanjang hidup, sehingga membedakan penyakit aktif dari infeksi laten dan reaktivasi asimtomatik menghadirkan



...tik tersendiri.<sup>13</sup>

Istilah infeksi CMV mewakili isolasi virus atau deteksi protein virus (antigen) atau asam nukleat di cairan tubuh atau spesimen jaringan, meskipun tidak ada tanda maupun gejala, sedangkan penyakit CMV merupakan bukti adanya infeksi CMV yang berperan di dalam menimbulkan gejala atau tanda, dimana penyakit CMV dapat bermanifestasi sebagai sindrom virus (febris, leukopenia, neutropenia, limfositosis, trombositopenia) atau sebagai penyakit invasif di jaringan.<sup>14</sup> Sebuah studi di Brazil menemukan nilai cutoff sebesar 5010 kopi/mL, sedangkan di studi lain menemukan nilai cutoff sebesar 3800 kopi/mL untuk membedakan infeksi dan penyakit CMV, meskipun sensitivitas (76,9% vs. 91,6%) dan spesifisitas (76,9% vs. 100%) ditemukan lebih rendah.<sup>15</sup>

Diagnosis penyakit CMV pada pasien imunokompromais bergantung pada riwayat klinis, presentasi klinis, serta pemeriksaan laboratorium. Interpretasi hasil laboratorium di dalam konteks klinis penting dilakukan, karena virus, deoxyribonucleic acid (DNA) CMV, dan antigen CMV dapat terdeteksi di beberapa pasien yang tidak mengalami penyakit aktif. Tes diagnostik yang tepat penting untuk manajemen infeksi dan penyakit CMV pada pasien imunokompromais. Modalitas diagnostik untuk CMV diantaranya adalah serologi, polymerase chain reaction (PCR) kuantitatif, antigenemia pp65, kultur, dan histopatologi.<sup>13</sup>

### 2.3 Hubungan HIV dengan CMV

Seropositif cytomegalovirus (CMV) ditemukan berkaitan dengan usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, tempat kelahiran, status sosioekonomi rendah, pendidikan rendah, dan tempat tinggal yang padat. Beberapa orang dengan HIV tergolong ke dalam kelompok dengan tingkat



seroprevalensi yang relatif rendah untuk CMV, sehingga tidak dapat dikategorikan sebagai seropositif.<sup>16</sup>

Infeksi CMV laten pada individu yang sehat dikontrol oleh sistem imun tubuh yang baik, sehingga tidak menimbulkan penyakit. Pada individu sehat, sistem imun mampu menjaga CMV dalam keadaan laten melalui kontrol sel T sitotoksik dan natural killer cells. Namun, pada individu yang terinfeksi HIV atau berada pada kondisi imunokompromais, sistem imun gagal mengendalikan reaktivasi virus laten sehingga CMV dapat mengalami replikasi aktif pada pasien dengan HIV terutama ketika jumlah CD4 <200 sel/ $\mu$ L, yang mengakibatkan penyakit multiorgan dan peningkatan mortalitas, khususnya pada pasien yang tidak menerima terapi antiretrovirus (ARV) yang menyebabkan terjadinya deplesi CD4 dan disfungsi sel T CD8 serta makrofag.<sup>16</sup>

CMV juga memperparah inflamasi sistemik dan berperan dalam progresi penyakit HIV itu sendiri. Di sisi lain, HIV dapat memfasilitasi reaktivasi CMV melalui mekanisme transaktivasi gen virus, sehingga menciptakan siklus yang memperburuk status imun pasien. Interaksi antara CMV dan HIV juga dapat meningkatkan aktivasi imun kronis. CMV dapat menyebabkan ekspansi sel T CD8<sup>+</sup> spesifik CMV, yang berkontribusi pada penurunan rasio CD4/CD8 dan mempercepat proses immunosenescens. Kondisi ini berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV, bahkan pada mereka yang menerima ARV. Individu yang terinfeksi HIV dengan CMV seropositif akan mengalami progresi ke AIDS yang lebih cepat yaitu sekitar 30 bulan dan akan mengalami penyakit yang lebih agresif apabila dibandingkan dengan pasien dengan CMV seronegatif.<sup>3</sup> Koinfeksi CMV pada HIV juga berkaitan dengan transmisi yang lebih masif.<sup>17</sup>

Pada sebuah studi menunjukkan bahwa CMV merupakan kofaktor progresi cepat dari penyakit HIV.

CMV dikaitkan dengan adanya inflamasi dan aktivasi imun, tetapi mendeteksi infeksi CMV bukan

kondisi yang mendefinisikan AIDS itu sendiri. Deteksi DNA CMV melalui sampel



urin atau plasma dengan menggunakan real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) sangat berperan di dalam skrining infeksi CMV pada pasien HIV, sedangkan deteksi kadar IgM dan IgG CMV melalui sampel darah memiliki nilai klinis yang terbatas.<sup>18</sup>

## **2.4 Faktor Risiko Manifestasi Klinis CMV pada Pasien HIV**

### **2.4.1 Jenis Kelamin**

Beberapa studi menunjukkan perbedaan respon imun terhadap CMV antara pria dan wanita. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa laki - laki memiliki angka kejadian CMV yang lebih tinggi, walaupun data ini masih bervariasi dan mekanismenya belum sepenuhnya dipahami.<sup>19</sup>

### **2.4.2 Usia**

Usia dapat memberikan pengaruh terhadap manifestasi CMV pada pasien HIV terutama pada kelompok usia lanjut. Pada kelompok usia ini, terjadi penurunan imunitas dan juga terjadi peningkatan risiko reaktivasi dari CMV. Hal ini disebabkan oleh karena aktivitas sintesis dan aktivasi sel imun mulai menurun sehingga meningkatkan kemampuan CMV untuk reaktivasi yang berdampak pada timbulnya manifestasi klinis yang lebih berat.<sup>20</sup>

### **2.4.3 Durasi Penyakit HIV**

Individu dengan HIV yang tidak menerima terapi ARV akan mengalami kehilangan progresif perlahan dari sel CD4 dan akan mengalami progresi ke AIDS dalam 5 hingga 10 tahun.

Namun, beberapa pasien mengalami AIDS relatif cepat, yaitu dalam jangka waktu 1 hingga 2

lah terinfeksi HIV, sedangkan individu lain, meskipun jarang, dapat



mempertahankan jumlah virus yang rendah dan jumlah sel CD4 normal lebih dari 10 tahun tanpa terapi.<sup>11</sup>

#### **2.4.4 Stadium Klinis**

Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa, pasien dengan HIV stadium 3 dan 4 terbukti meningkatkan risiko terjadinya infeksi oportunistik seperti, cytomegalovirus, cryptococcosis ekstrapulmoner, mikosis endemik disseminated, cryptosporidiosis, isosporiasis, infeksi non mycobacterium tuberculosis disseminated, infeksi kandida paru, infeksi herpes simpleks viseral, limfoma non hodgkin sel B, leukoensefalopati multifokal progresif, serta kardiomiopati atau nefropati terkait HIV.<sup>11</sup>

#### **2.4.5 Jumlah Sel CD4**

Infeksi CMV ditemukan pada individu dengan HIV yang memiliki jumlah sel CD4 rendah. Penurunan sel CD4 <200 sel/ $\mu$ L merupakan faktor risiko predisposisi penting pada pasien HIV untuk infeksi oportunistik. Namun, di studi lain jumlah sel CD4 ditemukan tidak berkaitan dengan kadar IgM maupun IgG CMV pada pasien HIV.<sup>21</sup>

#### **2.4.6 Komorbid**

Pada studi yang dilakukan Litcherd dkk tahun 2015 menemukan bahwa koinfeksi CMV pada pasien HIV berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian berat non-AIDS, seperti penyakit kardiovaskular dan keganasan. Faktor risiko yang diidentifikasi meliputi usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dan jumlah CD4 T-cell yang lebih tinggi pada saat

Temuan ini menunjukkan bahwa CMV dapat memperburuk kondisi kesehatan



pasien HIV meskipun mereka memiliki jumlah CD4+ yang relatif baik.<sup>14</sup> Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Wong dkk pada tahun 2013, prevalensi dan faktor risiko koinfeksi CMV, sifilis, toksoplasmosis, dan hepatitis viral pada pasien HIV di Singapura. Hasilnya menunjukkan bahwa koinfeksi dengan sifilis dan hepatitis B/C umum terjadi dan dapat memperburuk kondisi pasien HIV. Faktor risiko termasuk perilaku seksual berisiko dan penggunaan narkoba suntik. Temuan ini menekankan pentingnya skrining dan manajemen komorbiditas untuk mencegah infeksi oportunistik seperti CMV.<sup>22</sup>

#### **2.4.7 Regimen Terapi ARV**

Regimen terapi berkaitan terutama pada kepatuhan pengobatan pasien dan pentingnya pemilihan terapi yang efektif seperti pemberian terapi Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Studi yang dilakukan Perello dkk pada tahun 2019 yang menganalisis 56 kasus infeksi CMV dari 7.155 pasien HIV antara tahun 2004 - 2015. Dari 30 pasien yang sedang menjalani terapi ARV saat diagnosis CMV, 25 (83%) menggunakan regimen berbasis protease inhibitor (PI), 4 (13%) menggunakan non nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), dan 1 (3%) menggunakan integrase inhibitor. Sebanyak 66% dari mereka memiliki riwayat penghentian terapi ARV lebih dari 3 bulan. Temuan ini menunjukkan bahwa gangguan dalam kepatuhan terhadap terapi ARV, terutama pada regimen berbasis PI, dapat meningkatkan risiko infeksi CMV pada pasien HIV.<sup>23</sup> Selain itu, pada penelitian Verbraak tahun 1999 yang melibatkan 29 pasien HIV dengan risiko tinggi penyakit CMV (CD4 <50 sel/ $\mu$ L dan/atau CMV DNA positif dalam darah). Setelah memulai terapi HAART, tidak ada pasien dengan penyakit CMV atau meninggal selama masa tindak lanjut rata-rata 14,9 bulan.



.ART menyebabkan peningkatan jumlah CD4 dan penurunan jumlah

DNA CMV dalam darah, menunjukkan bahwa regimen HAART efektif dalam mengurangi risiko penyakit CMV pada pasien HIV dengan immunosupresi berat.<sup>24</sup>

#### **2.4.8 Jumlah virus**

Kadar virus HIV yang tinggi merupakan faktor risiko infeksi CMV pada pasien HIV. Pada sebuah studi menunjukkan bahwa risiko progresi dalam 5 tahun ke AIDS berkisar 0% pada individu dengan jumlah virus baseline <500 kopi/mL dan sebesar 81% pada individu dengan jumlah virus baseline 10.000 kopi/mL. Hal ini dikaitkan juga dengan tingkat risiko kejadian infeksi oportunistik. Namun, jumlah virus ditemukan tidak berkaitan dengan prevalensi CMV di sebuah studi lainya dengan nilai pvalue <0.05.<sup>25</sup>

