

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah mikroorganisme kelas retrovirus yang menginfeksi sistem imunitas tubuh dan merupakan penyebab dari *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS).¹ Infeksi virus HIV menular melalui kontak langsung dengan cairan tubuh penderita, seperti: cairan sperma, air susu ibu (ASI), sekret vagina dan melalui penularan secara hematogen dari darah.² Jalan masuknya virus HIV dapat melalui beberapa cara, di antaranya: kegiatan seksual tanpa menggunakan pengaman, penggunaan obat intravena bersamaan, dan transmisi vertikal dari ibu yang menyusui anaknya.³ Penyakit infeksi kronik HIV tidak memiliki pengobatan definitif, dimana prinsip pengobatan ditekankan pada peningkatan angka harapan hidup dan kondisi kesehatan dengan menilai kadar CD4⁺ dan *viral load* sebagai parameter derajat penyakit.⁴

Infeksi HIV sudah menjadi permasalahan global, dengan episentrum penyakit berada di benua Afrika, yaitu sekitar 70% dari total kasus. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada akhir tahun 2020, jumlah kasus yang disebabkan oleh infeksi HIV mencapai angka 37,7 juta kasus, dengan angka kematian tertinggi didominasi oleh wanita usia di atas 15 tahun yang mencapai 240.000 kematian. Target 90–90–90 yang diguguskan oleh *The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS) yaitu 90% pengidap HIV mengetahui status HIV-nya, 90% pengidap HIV positif mendapatkan terapi, dan 90% pengidap HIV positif yang mendapat terapi menunjukkan penurunan nilai *viral load* tidak tercapai pada tahun 2020. Riset *UNAIDS* menunjukkan angka hanya 84% pengidap HIV mengetahui status HIV-nya, 87% pengidap HIV positif mendapat terapi antiretroviral (ARV), dan 90% pengidap HIV positif yang mendapat terapi ARV menunjukkan penurunan nilai dari *viral load* dengan kadar CD4⁺ yang meningkat. Angka ini menunjukkan belum tercukupinya target dari UNAIDS untuk mengatasi permasalahan infeksi virus HIV secara global.⁵ Menurut laporan Kementerian Kesehatan Indonesia, terdapat 50.828 kasus HIV dengan Jawa timur, DKI Jakarta, Jawa barat, Jawa Tengah, dan Papua menjadi 5 provinsi dengan tingkat kasus HIV tertinggi pada tahun 2021. Data untuk provinsi Sumatera Utara menunjukkan angka kasus HIV adalah 2.463 kasus pada tahun

2020. Laki – Laki mendominasi angka prevalensi infeksi HIV pada angka 68,60%, sedangkan 31,40% pada wanita dengan usia kejadian infeksi terbanyak berkisar pada 25–49 tahun.⁶

Kandidiasis oral adalah infeksi oportunistik utama yang timbul pada pasien 50–90% pasien HIV, (Fidel PR dalam Goulart LS, 2017).⁷ Jamur spesies *Candida albicans* penyebab kandidiasis oral diidentifikasi sebagai tanda bahwa nilai CD4⁺ pasien HIV berada pada angka < 200 sel/mm³. Nilai CD4⁺ merepresentasikan jumlah dari sel T darah putih yang berperan dalam imunitas melawan patogen yang menjadi tanda kekebalan tubuh. Pertumbuhan mikroorganisme *Candida albicans* pada mukosa mulut dihambat agar tidak menjadi patogen, apabila nilai dari CD4⁺ yang menjadi tanda kekebalan tubuh berada pada angka normal⁸. Pada pasien HIV/AIDS, spesies jamur ini akan menjadi patogen yang berinvasi secara lokal pada mukosa oral dan mengalami pertumbuhan yang tidak terkontrol akibat imunodefisiensi yang terjadi pada penurunan kadar CD4⁺.⁸

Beberapa faktor risiko yang menjadikan kandidiasis oral menjadi infeksi oportunistik HIV telah diamati dalam berbagai penelitian, namun terdapat perbedaan dari hasil penelitian terhadap faktor-faktor risiko yang diteliti pada pasien HIV dengan kandidiasis oral. Yonata *et al*, dalam penelitian di RSUD. Abdul Moelek menyimpulkan bahwa pasien HIV dalam terapi *zidovudine* dengan anemia memiliki hubungan dengan bobot berat badan pasien di bawah 50 kg.⁹ Morbiditas dan mortalitas pasien HIV ditentukan oleh beberapa faktor risiko yang mempengaruhinya, salah satunya adalah malnutrisi. Studi Penelitian yang dilakukan oleh Xiaoning Liu *et al*, angka malnutrisi mencapai 56% pada subjek penelitian pasien HIV dewasa yang di rawat di rumah sakit.¹⁰ Pasien HIV dengan usia yang lebih tua rentan untuk terjangkit infeksi oportunistik akibat keadaan malnutrisi, seperti pada penelitian Mussci C *et al*.¹¹

Selain itu, lama waktu terapi ARV juga menentukan apakah seorang pasien HIV akan menunjukkan perkembangan infeksi oportunistik atau tidak. Jangka waktu terapi ARV yang sudah lama, tidak menutup kemungkinan infeksi oportunistik kandidiasis oral timbul sebagai gejala klinis namun tergantung juga pada keadaan hemoglobin dan kadar CD4⁺ saat awal infeksi. Studi yang dilakukan oleh Dana Weissberg *et al*, infeksi oportunistik kandidiasis oral menjadi insidensi infeksi oportunistik tertinggi pada tahun pertama terapi ARV dengan kadar hemoglobin dan CD4⁺ yang rendah pada inisiasi

regimen terapi ARV.¹² Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nydia *et al* yang mengungkapkan nilai CD4⁺ dan terapi ARV berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral.¹³ Dengan beberapa faktor yang berbeda, Thais *et al* meneliti adanya hubungan kadar hemoglobin yang rendah/anemia, *viral load*, dan status gizi rendah berhubungan dengan peningkatan kejadian kandidiasis oral pada anak.¹⁴ Di Indonesia telah diteliti apakah terdapat korelasi antara nilai *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* (NLR) yang dilakukan oleh Veronika pada tahun 2022 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang mengungkapkan tidak adanya korelasi yang bermakna dari nilai NLR dengan kejadian kandidiasis oral.¹⁵

Sementara itu, penyakit–penyakit komorbid juga berperan penting dalam prevalensi kejadian infeksi oportunistik, seperti Hipertensi. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Masanga *et al*, dapat disimpulkan bahwa PLWHA menunjukkan beberapa riwayat hipertensi dan sindrom metabolik. Sindrom metabolik akan memicu aktivasi dari *Renin-angiotensin system* (RAS) yang akan memicu peningkatan tekanan darah. Pasien hipertensi dengan HIV pada penelitian sebelumnya disimpulkan dapat dikontrol dengan penggunaan obat immunomodulator.¹⁶ Penyakit–penyakit komorbid juga berperan penting dalam prevalensi kejadian infeksi oportunistik, seperti Diabetes Melitus (DM). Pasien DM dengan kadar glukosa akan mempengaruhi imunitas tubuh, terutama pada pasien defisiensi imun, infeksi HIV akan berkembang menjadi infeksi oportunistik mendatang. Studi literatur yang dilakukan oleh Benson Njuguna *et al* menyatakan bahwa angka pasien HIV dengan DM cukup besar, yaitu 26% pada penduduk Sub–Sahara Afrika.¹⁷

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti akan melakukan penelitian tentang faktor–faktor risiko kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah faktor–faktor risiko berupa anemia, berat badan, nilai NLR, terapi ARV, dan Hipertensi berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik?

1.3. Hipotesis

H0 : Tidak Terdapat hubungan dari faktor–faktor risiko berupa anemia, malnutrisi, nilai NLR, terapi ARV, dan riwayat penyakit sebelumnya dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik

Ha : Terdapat hubungan dari faktor–faktor risiko berupa anemia, malnutrisi, nilai NLR, terapi ARV, dan riwayat penyakit sebelumnya dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui beberapa faktor risiko kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik.

1.4.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui apakah anemia berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik
2. Untuk mengetahui apakah malnutrisi berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik
3. Untuk mengetahui apakah nilai NLR berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik
4. Untuk mengetahui apakah terapi ARV berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik
5. Untuk mengetahui apakah riwayat penyakit sebelumnya berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk :

1. Peneliti

Sebagai sarana dalam pembelajaran mengenai penelitian dan pengaplikasian teori penyakit HIV yang sudah dipelajari sebelumnya dalam perkuliahan.

2. Pelayan Kesehatan

Sebagai masukan kepada RSUP H. Adam malik mengenai apakah faktor–faktor risiko berupa anemia, malnutrisi, nilai NLR, terapi ARV, dan riwayat penyakit sebelumnya berhubungan dengan kejadian kandidiasis oral pasien HIV dan sebagai bahan pertimbangan dalam melakukan anamnesis riwayat penyakit pasien, pemeriksaan fisik indeks massa tubuh dan pemeriksaan laboratorium darah lebih lanjut pada pasien HIV dengan kandidiasis oral di RSUP H. Adam Malik.

3. Pendidikan

Menjadi bahan tambahan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai kandidiasis oral pada pasien HIV di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.

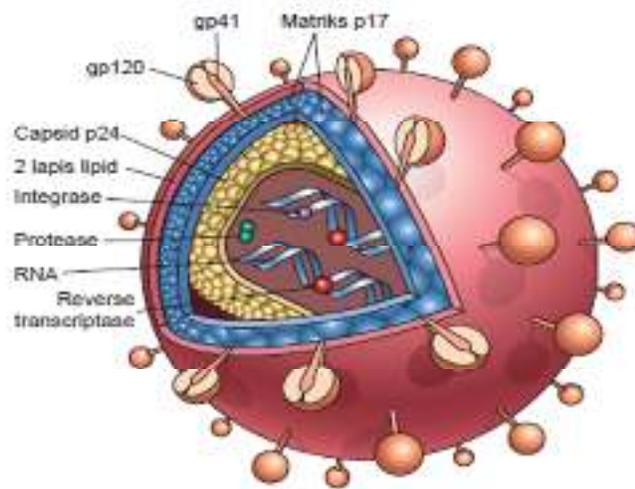
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

2.1.1. Definisi dan Morfologi HIV

Mikroorganisme yang menyebabkan AIDS adalah HIV yang menginfeksi sistem kekebalan tubuh manusia, tepatnya pada limfosit T CD4⁺. Defisiensi dari CD4⁺ pada manusia yang terinfeksi virus dari genus lentivirus ini akan menyebabkan infeksi oportunistik yang muncul akibat tidak adanya sistem kekebalan tubuh. Struktur dari HIV adalah sama dengan kelas retrovirus pada umumnya yaitu bentuk sferik yang mengandung beberapa struktur padat elektron, dengan membran sel selubung lipid yang membentuk teras. Pada protein matriks HIV terdapat beberapa protein dan enzim, di antaranya: (1) Protein Kapsid Mayor (p24), yang merupakan antigen permukaan dari HIV dan paling mudah untuk dideteksi pada pemeriksaan darah, antibodi akan terdeteksi bila sudah berikatan dengan antigen p24, (2) Matriks protein p17 yang mengelilingi protein matriks dan berada pada selubung virion di bagian bawah, (3) Genom RNA, dan (4) Tiga enzim protease, *reverse transcriptase* dan integrase.¹ Pada pemeriksaan mikroskopis dengan mikroskop elektron, dijumpai bentuk HIV yang ikosahedral dengan dua *envelope* sebagai struktur pembangun virus, yaitu gp120 eksternal dan gp41 transmembran. Pada patogenesisnya dalam menginfeksi sel inang, gp120 akan berikatan dengan membran sel T CD4⁺.¹⁸



Gambar 2.1. Struktur *human immunodeficiency virus* (HIV).¹⁹

Human Immunodeficiency Virus (HIV) diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Jenis HIV-1 merupakan dominasi dari seluruh kasus infeksi HIV di dunia, sedangkan HIV-2 terbatas pada daerah Afrika dan beberapa di daerah India. Penularan dari HIV-1 sangat cepat berlangsung dibanding dengan HIV-2 yang cenderung lebih sukar ditularkan (*less transmissible*).²⁰ Pada HIV-1 dikenali dua jenis genom pada analisis strukturnya, yaitu M (major) dan O (*outer*). Kedua jenis genom HIV-1 dibedakan menjadi beberapa subtipe. Penularan dari kedua struktur genom berbeda-beda tergantung dari kelas pembagiannya, seperti pada subtipe E genom major lebih mudah menularkan melalui hubungan heteroseksual. Hal ini disebabkan oleh kecenderungan HIV-1 genom major subtipe E untuk berikatan dan menghancurkan subepitel vagina.¹

2.1.2. Epidemiologi HIV/AIDS

Kasus kumulatif yang tercatat oleh UNAIDS 2021 sampai tahun 2020 berada pada angka 37,7 juta kasus. Distribusi terbesar penderita adalah orang dewasa dengan kasus 28,7 juta, wanita di atas 15 tahun dengan angka 15,5 juta, dan anak-anak di bawah

15 tahun 1,7 juta kasus. Dari angka di atas telah dicatat juga kasus infeksi HIV yang baru dengan total kasus 1,5 juta yang terdistribusi pada 1,3 juta orang dewasa, 660.000 kasus wanita di atas 15 tahun dan 150.000 anak-anak di bawah 15 tahun. Episentrum dari penularan HIV berada pada benua Afrika bagian timur dan selatan dengan estimasi kasus 20,6 juta dan disusul dengan Afrika barat dan tengah dengan angka 4,7 juta. Asia menduduki peringkat dua daerah dengan kasus infeksi HIV terbesar dengan angka 5,8 juta kasus sampai tahun 2021. Menurut data yang dicatat oleh UNAIDS, setiap harinya terjadi 4.000 kasus infeksi HIV baru yang didominasi pada daerah Sub-Sahara Afrika. Kasus kematian yang dihubungkan dengan AIDS pada daerah Asia dan pasifik menurun 21 persen sejak tahun 2020 dengan adanya regimen terapi ARV yang adekuat sehingga menurunkan angka kematian dari kisaran 550.000 kasus menjadi 300.000 kasus pada akhir tahun 2020. Pada data tahun 2020, Hubungan seksual pada pria *gay* akan berisiko 25 kali lebih besar untuk terinfeksi HIV dibanding dengan hubungan seksual pasangan heteroseksual, sedangkan wanita pekerja seks berisiko 26 kali lebih besar, transgender berisiko 34 kali lebih besar, dan pengguna narkoba suntik berisiko 35 kali lebih besar terinfeksi HIV. Menurut Stove J Teng *et al*, penggunaan kondom telah menurunkan angka penularan HIV dan akan terus menurun secara signifikan sampai tahun 2030.⁵

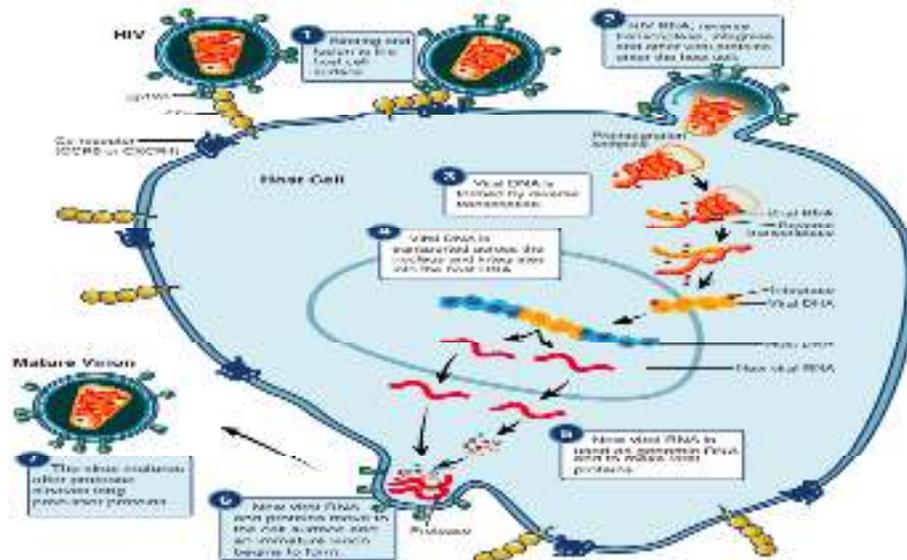
Estimasi besar peluang terinfeksi HIV dari satu orang kepada lainnya bergantung pada bentuk penularannya. Pada kegiatan anal seks reseptif berkisar 1:100 dan 1:30, insertif berada pada kisaran 1:1.000. Hubungan seksual melalui vagina reseptif 1:10.000, insertif dengan ejakulasi yaitu 1:1.000. Peluang dari transmisi akan meningkat bila didapati beberapa faktor, di antaranya: status HIV yang tidak diketahui dari penular, terdapat ulkus yang mempermudah *port d'entrée* dari HIV sebelum ataupun saat melakukan hubungan seksual, trauma dan faktor sirkumsisi penis pria. Penularan dari tenaga kesehatan dengan luka tusuk dari jarum yang mengandung HIV yaitu 1:300 dengan pertimbangan besar luka, dalamnya luka, darah yang terlihat pada jarum, dan stadium dari status HIV penularnya. Sedangkan pada pengguna narkoba jarum suntik secara bersamaan akan berpeluang 1:150 untuk tertular HIV. Penularan HIV dari hubungan seksual secara oral berisiko rendah dan tidak berisiko pada penularan melalui sistem pernapasan, seperti air ludah.²¹

Menurut Kemenkes RI, terdapat 349.882 kasus infeksi HIV dari tahun 2005 sampai tahun 2019 dengan pencatatan 5 provinsi dengan jumlah kasus HIV tertinggi, diantaranya: DKI Jakarta (62.108), diikuti Jawa Timur (51.990), Jawa Barat (36.853), Papua (34.473), dan Jawa Tengah (30.257). Sedangkan jumlah kumulatif kasus AIDS yang ada di Indonesia mencapai angka 117.064 orang pada akhir tahun 2019. Dari angka tersebut 58% adalah laki-laki, 33% perempuan dan 9% tidak melaporkan jenis kelaminnya. Terdapat 5 provinsi dengan jumlah AIDS terbanyak adalah Papua (22.554), Jawa Timur (20.412), Jawa Tengah (10.858), DKI Jakarta (10.242), dan Bali (8.147). Kemenkes juga mencatat Faktor risiko penularan terbanyak melalui hubungan seksual berisiko heteroseksual (70,2%), penggunaan alat suntik tidak steril (8,2%), diikuti homoseksual (7%), dan penularan melalui perinatal (2,9%) sedangkan data mencatat Angka kematian AIDS menurun dari 1,03 menjadi 0,3% dari tahun 2018 ke 2019.⁶

2.1.3. Patogenesis HIV/AIDS

Dasar dari perlekatan HIV terhadap membran sel inang adalah peran dari enzim *reverse transcriptase*, yang berperan untuk mengubah genom RNA dari pembawa HIV untuk bergabung dan disintesis menjadi RNA inang yang terinfeksi. Perlekatan antara protein amplop gp120 dengan permukaan sel inang membutuhkan afinitas yang tinggi. Molekul CD4⁺ pada sel T akan berikatan dengan gp120 dan secara otomatis gp120 akan mengalami transformasi dengan tujuan untuk mempermudah ikatan dengan dua koreseptor utama, yaitu CCR5 dan CXCR4.¹⁸ Kedua koreseptor ini akan mengalami perubahan pengenalan pada struktur HIV-1 yang akan berikatan dengan sel T dan makrofag. Setelah mengalami transformasi dan berikatan dengan kedua koreseptor HIV-1, maka virus akan mudah masuk ke dalam sel inang dan bereplikasi. Protein gp120 dan gp41 yang sudah berikatan kovalen akan mengalami fusi ke dalam sel inang, diikuti dengan protein matriks dari HIV-1 yang akan masuk ke dalam sitoplasma sel. Setelah masuk, DNA dari HIV akan mengalami transkripsi berbalik menjadi RNA oleh enzim *reverse transcriptase* yang membentuk DNA komplementer (DNAc). DNA komplementer akan bergabung dengan sitoplasma pada fase laten (tidak terjadi transkrip) atau pada sel T yang aktif membelah. Keadaan DNAc yang tidak mengalami transkrip bergantung pada metabolisme yang terjadi pada sel T itu sendiri. Sel T yang mengandung DNAc HIV-1 akan mengalami apoptosis bila berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh. DNAc yang menjadi proviral diubah menjadi mRNA pada inisiasi dan transkripsi

pada RNA inangnya dan mengalami beberapa tahap modifikasi, di antaranya: glikosilasi, miristoylasi, fosforilasi dan pembelahan. Bentuk akhir dari HIV terakit dari protein virus, enzim, dan mRNA pada membran plasma sel. Dalam proses replikasi HIV menjadi lebih banyak lagi, enzim proteasi akan mengkatalisis differensiasi dari gag-pol untuk menghasilkan virion yang matur.¹⁹



Gambar 2.2. Proses pengikatan dan fusi HIV ke sel target melalui molekul CD4⁺.¹

2.1.4. Patofisiologi HIV/AIDS

Human Immunodeficiency Virus (HIV) sangat memiliki risiko yang besar untuk ditularkan dari manusia ke manusia melalui hubungan seksual, baik heteroseksual, maupun homoseksual. Cairan semen akan mengandung banyak HIV yang akan ditularkan dari kegiatan seksual, baik insertif ataupun reseptif. Infeksi menular seksual (IMS) terutama urethritis dan epididimitis akan memicu peningkatan limfosit dan monosit pada daerah genital yang terinfeksi. Konsentrasi HIV dalam semen juga akan meningkat bila kadar monosit dan limfosit juga meningkat dalam jaringan, terutama yang terinfeksi.²²

Hubungan seksual melalui anal (*anal sex*) menjadi risiko transmisi tertinggi pada kategori penularan melalui hubungan seksual. Pada negara-negara barat, dijumpai dominasi dari transmisi HIV dari hubungan pria dengan pria. Pada kegiatan seksual pria dengan pria dikenal istilah *unprotected receptive anal intercourse* (URAI), yaitu hubungan anal seks tanpa menggunakan kondom sebagai pengaman. Hubungannya dikaitkan dengan kerapuhan mukosa dan submukosa rektal. Cairan sperma yang terkonsentrasi

tinggi oleh HIV akan secara langsung masuk ke dalam peredaran darah melalui mukosa rektal yang terluka, ataupun langsung menuju target pada submukosa yang berisi sel langerhans. Tidak perlu adanya trauma pada infeksi langsung sel langerhans seperti pada peredaran darah.

Selain itu, transmisi dari HIV dapat terjadi melalui transfusi darah, penggunaan jarum suntik yang tidak steril atau dipakai secara berkala, dan penggunaan stik jarum. Pada penularan HIV secara parenteral, tidak harus melalui intravena. Injeksi melalui intramuskular, intrakutan, dan subkutan juga dapat berpotensi menularkan HIV walaupun dianggap berisiko rendah. Tingginya risiko tertular HIV melalui parenteral bergantung pada frekuensi penggunaan jarum suntik yang sama, status orang sebelumnya yang menggunakan jarum suntik yang sama, serta penggunaan narkotika. Resepien donor darah dan transplantasi organ yang dari seseorang yang positif HIV dapat ditularkan melalui kontak dengan darah tersebut. Pada tenaga kesehatan, prosedur dari penggunaan alat protokol kesehatan dalam menginjeksi ataupun melakukan operasi berpengaruh dalam transmisi HIV. Pada kasus tenaga kesehatan yang terluka oleh jarum yang sebelumnya disuntikkan untuk pasien HIV telah ditemukan dan dinyatakan positif HIV. Menurut CDC, telah ditemukan 150 kasus luka dari jarum suntik yang telah terinfeksi oleh HIV. Transmisi vertikal dari ibu hamil dengan positif HIV dapat menularkan kepada bayi baik dari masa kehamilan, jalan kelahiran, dan proses menyusui. Pada ibu hamil dengan kadar CD4+ rendah, infeksi payudara seperti mastitis, dan defisiensi vitamin A akan meningkatkan kadar *viral load* HIV pada ASI yang akan ditularkan kepada bayi. Faktor risiko berupa terapi regimen ARV yang tidak adekuat akan memperbesar peluang transmisi vertikal ibu-bayi. Proses kehamilan dan jalan lahir menjadi berupa infeksi saat masa kehamilan seperti korioamnionitis dan viremia HIV dari plasma ibu yang hamil > 1000 RNA/mL menjadi faktor risiko transmisi vertikal saat masa kehamilan.²²

2.1.5. Manifestasi Klinis HIV/AIDS

Penderita HIV akan menunjukkan gejala klinis yang berbeda-beda sesuai dengan *viral load* dan respon imunodefisiensi yang terjadi secara signifikan. Setelah periode tahun 1990-an, manifestasi klinis penderita HIV menunjukkan remisi dan berdampak pada harapan hidup yang lebih baik. Beberapa penderita akan merasa aman selama

window period dikarenakan virus menjadi dorman dan belum menginfeksi sel T walau beberapa diikuti dengan limfadenopati. Bahkan selama bertahun-tahun, penderita HIV tidak akan menunjukkan gejala walau tidak dalam pengobatan regimen ARV. Semakin tinggi nilai CD4⁺, maka manifestasi klinis dari infeksi oportunistik akan semakin terlihat. Nilai CD4⁺ di bawah 50 sel/mL akan memicu infeksi oportunistik berupa histoplasmosis, retinitis *et causa* cytomegalovirus, dan *central nervous system lymphoma*. Nilai CD4⁺ dengan rentan di bawah 500 sel/mL berhubungan dengan infeksi oportunistik tuberkulosis, herpes zoster, kandidiasis vaginal, leukoplakia, herpes simpleks, dan kaposi sarcoma. Beberapa gejala yang dikelompokkan berdasarkan sistem yang mengalami gangguan oleh HIV, di antaranya :

1. Sistemik, berupa demam, keringat malam, penurunan berat badan secara drastis yang terjadi tanpa adanya infeksi oportunistik. Pasien yang mengalami penurunan berat badan diakibatkan oleh berkurangnya massa otot dan lemak. Beberapa gejala seperti anoreksia, mual dan muntah akan mengurangi *intake* kalori sehinggalah berat badan pasien menjadi turun.
2. Penyakit pulmonal, seperti pneumositis oleh *Pneumocystis jiroveci* sebagai infeksi oportunistik dengan gejala hipoksemia, tuberkulosis, dan pneumonia akibat virus. Beberapa penyakit sistem pulmonal yang tidak menular juga dijumpai pada pasien AIDS, seperti *kaposi sarcoma*, *non-Hodgkin lymphoma*, dan *interstitial pneumonitis*. Sinusitis dengan kongesti sinus, demam dan nyeri kepala juga ditemui pada pasien dengan AIDS.
3. Penyakit sistem saraf pusat, yang dibagi menjadi *intracerebral space-occupying lesions*, *encephalopathy*, *meningitis*, dan *spinal cord processes*. Toksoplasmosis oleh *Toxoplasma gondii*, limfoma pada sistem saraf pusat yang diakibatkan oleh infeksi bakteri dengan pus, *cryptococcomas*, *tuberculomas*, dan lesi nokardia. Meningitis kriptokokkus biasanya diiringi dengan demam dan nyeri kepala. Beberapa penderita juga menunjukkan gejala dari HIV-*myelopathy*, yaitu inkontinensia ekstremitas inferior akibat infeksi HIV pada sumsum tulang belakang yang mempengaruhi motoriknya.
4. Manifestasi Reumatologi, berupa artritis satu atau lebih sendi, *Reiter syndrome*, *psoriatic arthritis*, *sicca syndrome*, dan *systemic lupus erythematosus*.

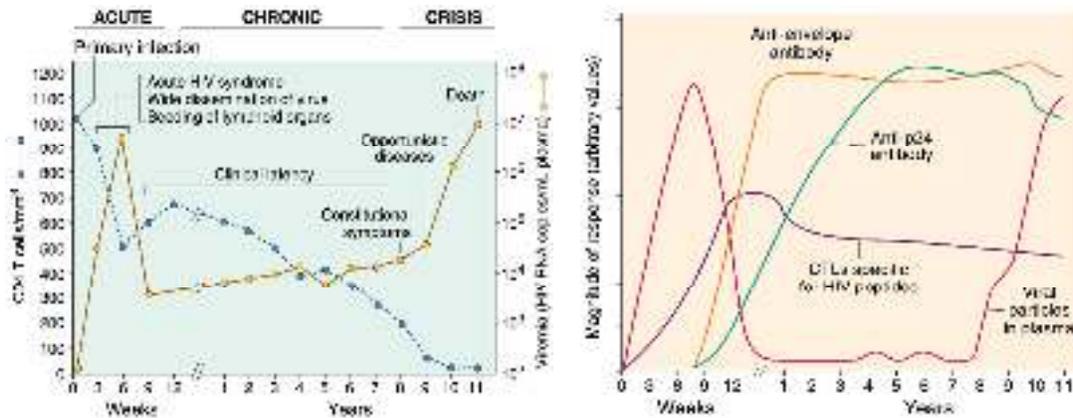
5. Miopati, terutama pada otot-otot proksimal ekstremitas.
6. Retinitis, oleh *Cytomegalovirus*.
7. Lesi oral, kandidiasis, leukoplakia yang akan terlihat pada stadium II lanjut, tergantung dari nilai CD4⁺ yang semakin rendah, gingivitis dan ulkus aphthous pada oral mukosa mulut.
8. Manifestasi gastrointestinal, berupa kandidiasis esofageal, hepatitis B dan hepatitis C. Pada sistem biliari, dapat juga ditemui kolesistitis, sklerosis kolangitis dan stenosis papilaris. Infeksi bakteri berupa *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, infeksi virus seperti CMV, adenovirus, dan protozoa *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, dan *Isospora* akan menginvasi langsung pada regio intestinum yang akan menyebabkan keluhan diare persisten, nyeri abdomen, demam, dan bakterimia.
9. Manifestasi kulit, seperti herpes simpleks, herpes zooster, moluskum kontangiosum, dermatitis seboroik, psoriasis, dan xerosis.
10. Manifestasi ginekologi, seperti kandidiasis vulvovaginal, displasia serviks, dan *pelvic inflammatory disease* (PID).²¹

Ada 3 tahap gejala klinis penyakit yang dimanifestasikan oleh pasien dengan AIDS, di antaranya: fase akut, fase kronis, dan fase AIDS. Pada fase akut, terjadi penggandaan dan penyebaran virus secara masif dan cepat dalam masa inkubasi 2 hingga 4 minggu. Replikasi virus yang diikuti perlekatan puncak antigen p24 (Ag) dalam darah terjadi pada tahap ini sehingga beberapa pasien akan mengalami gejala seperti flu, seperti sakit kepala, demam, dan ruam, selama beberapa minggu.

Fase kronis/ fase tanpa gejala dimana pasien tidak menunjukkan manifestasi klinis apapun akibat replikasi virus yang rendah. Pada saat ini, sistem kekebalan tubuh yang sudah bergabung dengan p24 akan membentuk antibodi. Antibodi ini akan mengurangi banyaknya antigen p24 yang beredar dalam darah sehingga tidak menginvasi atau menginfeksi organ tubuh lain. Periode ini disebut *window period* yang dapat berlangsung hingga 10 tahun. Apabila selama *window period* pasien tidak menerima terapi, replikasi virus akan semakin bertambah hingga keseluruhan CD4⁺ yang normal akan mengalami defisiensi, sampai angka yang berujung pada tahap AIDS.

Fase AIDS, yang merupakan fase akhir ketika penderita sudah mengalami defisiensi berat dari CD4⁺. Keadaan ini akan mengakibatkan sistem pertahanan tubuh

melemah, infeksi dari mikroorganisme secara masif, dan ketidakseimbangan flora normal yang akan berubah menjadi patogen dan menginfeksi organ tubuh. Pada fase ini, akan muncul infeksi oportunistik yang sudah dijelaskan pada bagian sebelumnya.²³



Gambar 2.3. Proses imunologis dan klinis tubuh manusia yang terpapar HIV.²²

2.1.6. Pemeriksaan Laboratorium HIV/AIDS

Dalam pemeriksaan laboratorium darah *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) adalah *gold standart* penegakan diagnosis HIV. Sensitivitas dari tes serologi ELISA adalah > 99.9% dan harus dikonfirmasi apakah tidak positif palsu menggunakan pemeriksaan *western blot*. Dengan dua metode uji serologis tersebut, maka sensitivitasnya mencapai 100% bahkan pada transmisi dengan risiko rendah.³

Selain itu, pemeriksaan metode *rapid test* HIV telah banyak diterapkan, terutama dalam proses skrining. Pencegahan secara masif pada masyarakat, transmisi vertikal ibu-anak dan pemeriksaan darah pada pendonor sebelum memberikan darahnya juga digunakan proses *rapid test* HIV. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan cepat, dan memperlihatkan hasil dalam 10-20 menit. Namun, perlu dipertimbangkan besarnya peluang positif palsu dan negatif palsu karena beberapa kondisi, seperti: anemia, trombositopenia, leukopenia, dan hiperkolesterolemia. Hasil positif harus dikonfirmasi kembali dengan metode ELISA. Sensitivitas dan spesitivitas dari *rapid test* HIV adalah 95% dan 98%. Nilai sensitivitas akan meningkat bila sampel yang diperiksa sepenuhnya menggunakan *whole blood* dibanding serum.^{20,21}

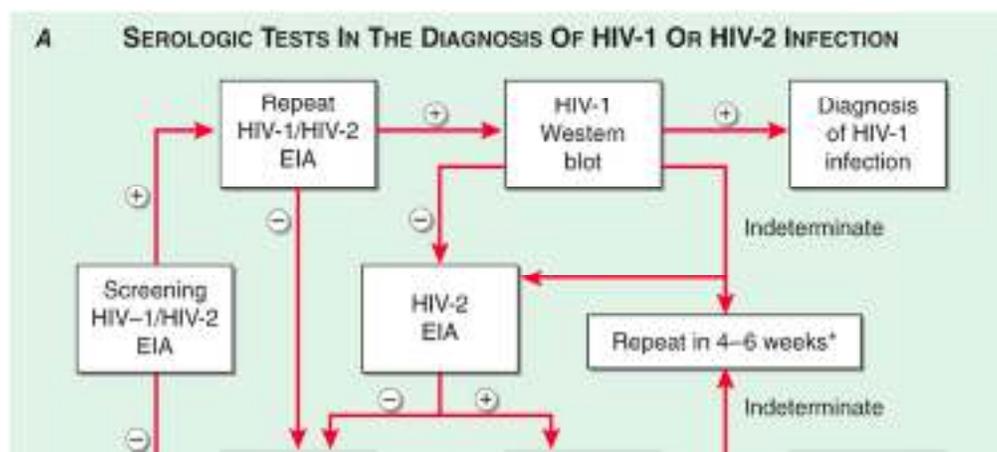
Dalam penentuan prognostik HIV seseorang, pemeriksaan nilai hitung limfosit CD4⁺ juga merupakan rekomendasi pemeriksaan. Rendahnya nilai CD4⁺ akan

menentukan stadium dari HIV penderita dan menentukan apakah penderita sudah harus mendapatkan regimen terapi ARV atau tidak. Nilai hitug CD4⁺ di bawah 500 sel/mL pada awal pemerikssan belum direkomendasikan untuk mendapat terapi ARV dan dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan ulang selama 6 bulan. Pemerikssan CD4⁺ perlu diulang setiap 3 bulan dengan pasien yang *undetectable viral load* dan nilai CD4⁺ > 350 sel/ml.²¹

2.1.7. Penegakan Diagnosis HIV/AIDS

Antibodi virus HIV akan muncul dari 3-12 minggu setelah infeksi. Penegakan diagnosis HIV bergantung pada munculnya antibodi pada pemeriksaan serologi. Pemeriksaan metode ELISA direkomendasi pada tahap awal pemeriksaan dikarenakan sensitivitasnya yang tinggi, yaitu > 99,5%. Pemeriksaan ELISA menggunakan kit yang rensponsif terhadap HIV-1 dan HIV-2. Namun perlu banyak pertimbangan terhadap kualitas sampel darah yang diambil apakah tidak dalam kondisi anemia, leukopenia, dan trombositopenia^{21,23}. Uji konfirmasi dengan test ELISA merepresentasikan hasil positif dengan arti sangat reaktif, negatif dengan arti non-reaktif, dan tidak tentu (reaktif sebagian).

Untuk melakukan konfirmasi lebih lanjut dalam diagnosis HIV perlu dilakukan pemeriksaan *western blot* untuk menilai banyaknya RNA plasma HIV dalam darah. Dalam konfirmasi seseorang positif HIV-1 secara serologis, dilakukan uji kembali pada *western blot*. Bila ditemukan positif, maka pasien terkonfirmasi positif HIV. Namun, bila pada pemeriksaan serologis pertama hasil menunjukkan non-reaktif, perlu dilakukan pemeriksaan ulang dalam 3-6 bulan kedepan untuk memastikan virus tidak dalam keadaan *window period*. Dalam pemeriksaan HIV-2 yang terkonfirmasi positif namun HIV-1 nya negatif, pemeriksaaan ulang dilakukan dalam 3-6 bulan kedepan. Beberapa kondisi klinis juga perlu diperhatikan apakah terdapat penurunan kondisi kesehatan dan munculnya infeksi oportunistik.²²



Gambar 2.4. Alur diagnostik ELISA HIV.²²

2.1.8. Penatalaksanaan HIV/AIDS

Prinsip penatalaksanaan pasien HIV/AIDS untuk memperpanjang harapan hidup penderita dengan menekan perkembangan virus atau *viral load* sehingga nilai hitung CD4⁺ tidak menurun. Tatalaksana yang digunakan adalah pemberian regimen ARV. Setelah kemunculan metode pengobatan ARV, harapan hidup pasien HIV menjadi lebih panjang, tidak menunjukkan komplikasi-komplikasi yang serius dan meningkatkan kondisi klinis pasien.²⁴

Pemberian ARV dimulai pada pasien yang menunjukkan gejala-gejala HIV dengan mempertimbangkan beberapa hal, antara lain: nilai CD4⁺ yang di bawah 500 sel/mL, *viral load* yang sangat tinggi (>100.000/mcl), dan penurunan nilai CD4⁺ secara masif (>100 sel/ml/tahun)²⁵. Selain itu, inisiasi pemberian regimen terapi ARV juga harus segera diberikan bila didapati beberapa komorbid penderita, di antaranya: infeksi hepatitis B dan C, penyakit sistem kardiovaskular terutama pada sindrom akut koroner, penyakit komorbid ginjal, keganasan, dan sedang hamil. Namun, pemberian regimen ARV juga harus segera dimulai pada mereka yang berisiko untuk menularkan, walaupun tidak menunjukkan gejala sama sekali (asimtomatik), seperti: orang dengan aktivitas seks yang berganti-ganti pasangan, tidak menggunakan pengaman saat berhubungan seksual, dan pengguna narkoba suntik.²¹ Dalam *monitoring* keberhasilan terapi ARV, nilai *viral load* pada plasma harus berada pada rentang < 40 atau < 50 kopi/mL. Untuk mengontrol agar kadar *viral load* pada plasma tetap pada rentang yang rendah atau *undetectable*, pemberian regimen terapi ARV harus diberikan dalam 3 jenis obat dengan setidaknya berasal dari 2 golongan obat yang berbeda. Menurut Yuqing Gong *et al*, pemberian dari dua atau lebih golongan regimen terapi ARV dapat menyerang gejala-gejala AIDS dari stadium-stadium yang berbeda. Selain itu, Yuqing juga menyimpulkan pemberian

regimen terapi ARV dengan tiga atau lebih kombinasi dapat menekan perkembangan *viral load* secara signifikan.^{26,27} Beberapa golongan regimen terapi ARV, di antaranya:

1. *Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase (NRTI)*

Prinsip kerja dari golongan NRTI adalah menghalangi penetrasi genom virus ke dalam genom inang. Pilihan obat regimen yang biasa diberikan adalah kombinasi lamivudine (3TC) 150 mg 2 kali sehari per oral dan tenofovir 300 mg yang diberikan satu kali sehari secara oral.²⁸

2. *Protease inhibitors (PI)*

Regimen PI bekerja sebagai *inhibitor* dari sitokrom p450. Beberapa regimen dari ARV golongan PI adalah idinavir 800 mg diberikan tiga kali sehari per oral, saquinavir 1000 mg diberikan dua kali sehari bersamaan dengan ritonavir 600 mg per oral dua kali sehari, dan nelfinavir 750 mg tiga kali sehari per oral.²⁷

3. *Nonnucleoside and nucleotide reverse transcriptase (nNRTI)*

Golongan nNRTI adalah inhibitor nonkompetitif pada enzim *reverse transcriptase* yang dapat menurunkan katalis. Contohnya, efavirenz 600 mg per oral diberikan sekali sehari, nevirapine 200 mg dua kali sehari per oral, dan delavirdine 400 mg tiga kali sehari per oral.²⁴

4. *Entry Inhibitors*

Prinsip kerja dari golongan *Entry inhibitors* adalah menghambat fusi dari HIV ke dalam membran sel inang dengan cara *blocking* pada amplop virus. Contoh golongan *Entry inhibitors* adalah enfuvirtide diberikan secara Injeksi subkutan dengan dosis 90 mg dua kali sehari dan maraviroc 150-300 mg per hari diberikan secara per oral.²⁹

5. *Integrase inhibitors*

Golongan *Integrase inhibitors* akan menghambat transfer dari DNAc ke dalam genom sel inang. Golongan ini adalah golongan yang paling direkomendasikan dalam pengobatan AIDS di seluruh dunia karena keamanan dan kemudahan pemberiannya (Saag MS dalam Kimberly KS, 2020). Contoh golongan *integrase inhibitors* adalah raltegravir 400 mg dua kali sehari secara per oral.³⁰

2.1.9. Prognosis HIV/AIDS

Pengidap HIV yang sudah terdiagnosis menjadi AIDS dapat memberikan perkembangan yang membaik dalam pemberian regimen terapi ARV dan dapat hidup lebih lama. Nilai dari CD4⁺ yang lebih dari 500 sel/ml akan mendukung perkembangan klinis dari penderita HIV. Pengidap HIV yang tidak mendapat regimen terapi ARV hanya akan bertahan hidup 1-2 tahun setelah munculnya gejala-gejala. Kematian diakibatkan oleh nilai CD4⁺ yang rendah memunculkan infeksi oportunistik. Dukungan keluarga, psikologis, dan spiritual dalam proses terapi ARV sangat diperlukan pengidap HIV.³¹

2.2. Kandidiasis Oral

2.2.1. Definisi dan Etiologi Kandidiasis Oral

Penamaan dari kandidiasis atau kandidosis adalah segala bentuk penyakit yang disebabkan oleh *Candida*. Kandidiasis oral adalah infeksi dari flora normal di daerah cavitas oral yang merupakan salah satu infeksi oportunistik dari AIDS. Mikroorganisme penyebab dari kandidiasis oral didominasi oleh *Candida albicans* ini normalnya akan bersimbiosis secara komensalis pada manusia di daerah cavitas oral, faring, traktus digestivus, traktus respiratorius, dan mukosa organ genital. Beberapa spesies selain *Candida albicans* yang umumnya menjadi flora normal di rongga mulut, di antaranya: *Candida grabata*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, dan *Candida tropicalis*³². Menurut John WH *et al*, dalam mukosa oral manusia yang sehat akan terdeteksi sekitar 30-60% mikroorganisme *Candida*, yang didominasi oleh *Candida albicans*. Kolonisasi dari *Candida albicans* akan meningkat pada perokok.³³

2.2.2. Faktor-Faktor Risiko Kandidiasis Oral

Infeksi kandidiasis oral dapat terjadi bila ditemukan beberapa faktor risiko, di antaranya:

1. Fisiologis: perubahan usia, masa kehamilan, menstruasi

2. Defisiensi nutrisi, avitaminosis, dan anemia defisiensi zat besi
3. Trauma berupa luka bakar, oklusi lokal, daerah yang lembab, dan obesitas
4. Pasien HIV/AIDS
5. Penggunaan kortikosteroid oral dan inhalasi jangka panjang dan obat immunosupresif IL-17
6. Permasalahan gigi dan mulut : penggunaan gigi palsu, xerostomia, dan kebiasaan merokok.³⁴

2.2.3. Manifestasi Klinis Kandidiasis Oral

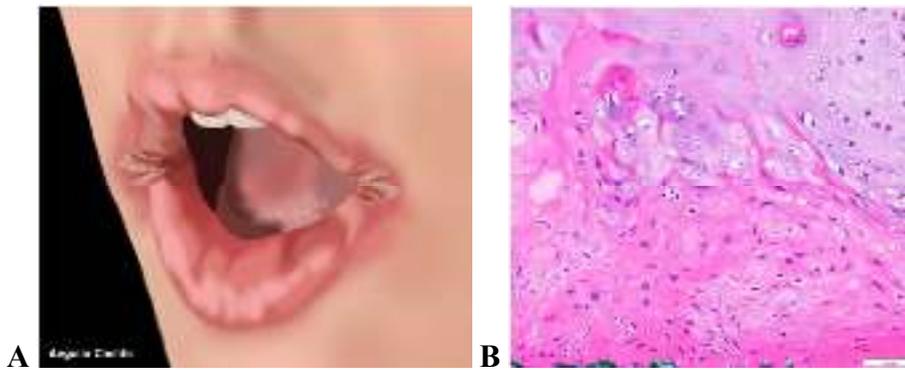
Ada dua bentuk dari ruam kandidiasis oral, yaitu:

1. *Thrush*, bentuk pseudomembran berwarna putih cokelat muda atau kelabu. Letak lesi berada pada bagian pipi dalam, *pallatum molle*, dan menutupi mulut. Bila terjadi pengangkatan dari ruam, akan terlihat dasar ruam yang eritema dan basah. Bentuk *thrush* adalah bentuk yang paling sering dialami pada pasien HIV/AIDS dan bayi baru lahir.



Gambar 2.5. Lesi *thrush* kandidiasis oral bentuk pseudomembran.³²

2. *Perleche*, terletak pada ujung/sudut mulut dan dikaitkan dengan kurangnya konsumsi riboflavin dan penyakit kelainan pada gigi. Lesi dari *perleche* berbentuk fisur dengan dasar eritematosa, erosi, dan maserasi.³⁴



Gambar 2.6. A. Kandidiasis oral ruam *perleche*, B. Histopatologi dari kandidiasis oral menunjukkan hifa yang memenuhi spesies *candida albicans*.³⁵

2.2.4. Pemeriksaan Mikroskopis Kalium Hidroksida (KOH)

Dalam menegakkan diagnosis dari kandidiasis oral, akan dilakukan pemeriksaan mikroskopis melihat struktur morfologi dari *candida albicans*. Pemeriksaan dilakukan dengan penambahan kalium hidroksida (KOH) 20% pada sampel kerokan kulit dari lesi kandidiasis oral. Dalam mikroskop akan terlihat gambaran *pseudohyphae* dan *budding yeast*.³³



Gambar 2.7. Pemeriksaan mikroskopis dengan KOH 20% terlihat gambaran hifa semu dan sel ragi.³²

2.2.5. Penatalaksanaan Kandidiasis Oral

Lini pertama antijamur pada kandidiasis oral biasanya menggunakan klotrimazole tetes 10 mg diberikan 5 tetes per hari dan mikonazole tablet *buccal* 50 mg dalam 1-2 minggu pemberian. Pada kasus kandidiasis dengan keparahan sedang- berat direkomendasikan untuk pemberian flukonazole 100-200 mg per hari secara oral dalam 1-2 minggu pemberian. Namun pemberian flukonazol adalah lini pertama bila kandidiasis yang non-neutropenik dan invasif. Alternatif lainnya dapat menggunakan golongan yang

azole yang sama seperti itrakomazole dosis 200 mg per hari. Lini kedua penatalaksanaan kandidiasis oral juga dapat menggunakan nistatin suspensi dosis 100.000 unit/ml dengan enam kali pemberian pada 1-2 minggu.^{34,32}

2.2.6. Prognosis Kandidiasis Oral

Kandidiasis oral akan merespon terhadap pengobatan dengan antijamur pada sebagian besar kasus. Kemungkinan gejala berlangsung kronik dapat terjadi pada pasien kandidiasis oral dengan faktor-faktor risiko, namun pada umumnya tidak menyebabkan kematian.³⁵

2.3. Anemia

2.3.1. Definisi Anemia

Anemia adalah keadaan rendahnya konsentrasi hemoglobin (Hb) yang diikuti atau tidak dengan nilai hitung sel darah merah sehingga kebutuhan fisiologis seseorang tidak tercukupi. Anemia dapat disebabkan oleh multifaktoral, antara lain: kongenital, infeksi, dan autoimun, dan kebiasaan hidup. Batas kadar hemoglobin normal pada laki-laki berbeda dengan wanita, dimana wanita memiliki batas yang lebih rendah. Hal ini diakibatkan oleh keadaan menstruasi/haid pada wanita yang terjadi tiap bulannya.³⁶

Seorang dikatakan anemia bila kadar dari hematokrit berada di bawah 41% pada laki-laki dan di bawah 37% pada perempuan. Identifikasi nilai hemoglobin di bawah 13,5 gr/dL pada laki-laki menunjukkan gejala anemia dan di bawah 12 gr/dL pada perempuan.³⁷

2.3.2. Anemia pada Pasien HIV

Pada pasien HIV stadium lanjut, anemia ditemui pada 60-80% kasus. Gejala anemia juga terlihat pada pasien HIV yang asimtomatik pada 30% kasus. Hal ini berkaitan dengan terapi antiretroviral yang dikonsumsi setiap hari. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Negesse A *et al*, penyebab anemia pada pasien dengan HIV/AIDS di Ethiopia disebabkan oleh rendahnya nilai CD4⁺, stadium klinis III-IV AIDS, indeks massa tubuh yang rendah, dan munculnya infeksi oportunistik.³⁸

2.4. Malnutrisi

2.4.1. Definisi Malnutrisi

Malnutrisi adalah kelainan pada asupan gizi di mana terjadi defisiensi dari makro dan mikro nutrien sehingga jatuh kepada kondisi gizi buruk. Prevalensi malnutrisi banyak terjadi pada negara-negara pendapatan menengah ke bawah dengan keadaan dari sosio-ekonomi yang tidak mumpuni, faktor lingkungan, dan politik. Menurut American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), malnutrisi anak terjadi akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan dan asupan nutrisi yang akan menyebabkan defisit dari energi, protein, dan mikronutrien sehingga menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan.³⁹

Menurut WHO, pengukuran IMT dihitung berdasarkan rasio berat badan (kg) dan pengkuadratan dari tinggi badan (meter) yang diklasifikasikan menjadi:

1. Gizi buruk : $IMT < 18.5$
2. Normal : $18.5 - 25 \text{ kg/m}^2$
3. Berat badan berlebih/obesitas $> 25 \text{ kg/m}^2$.⁴⁰

2.4.2. Malnutrisi pada HIV/AIDS

Malnutrisi pada pasien HIV/AIDS berhubungan secara dua arah dan saling bergantung. Penurunan daya tahan tubuh akibat defisiensi $CD4^+$ akan menyebabkan kurangnya gizi dan sebaliknya, defisiensi gizi akan berhubungan dengan progresifitas gejala klinis AIDS dan stadiumnya. Selain itu, kondisi infeksi HIV/ODHA akan membutuhkan energi yang cukup banyak pada metabolisme tubuhnya. Pada penderita asimtomatik, dibutuhkan energi 10% lebih banyak dan 20-30% pada HIV yang bergejala walaupun dengan jenis kelamin, usia, dan aktivitas fisik yang serupa.⁴¹

2.5. Neutrophyl Lymphocyte Ratio (NLR)

2.5.1. Definisi NLR

NLR adalah penanda dari sebuah inflamasi sistemik pada sebuah reaksi imunologis melawan patogen. NLR juga dijadikan salah satu indikator dalam prognosis sebuah penyakit infeksi. Nilai NLR didapat dengan membandingkan jumlah neutrofil terhadap limfosit pada pemeriksaan darah rutin. NLR yang normal berada pada kisaran < 3 .⁴²

2.5.2. NLR pada HIV/AIDS

NLR berkaitan erat dengan nilai CD4⁺ di mana keduanya akan berhubungan dengan tingkat keparahan/stadium dari HIV/AIDS. Studi penelitian oleh Farina Karim *et al* menggunakan hubungan antara nilai hitung CD4⁺ dan NLR sebagai tingkat keparahan/stadium pasien HIV/AIDS yang terinfeksi covid-19.⁴³

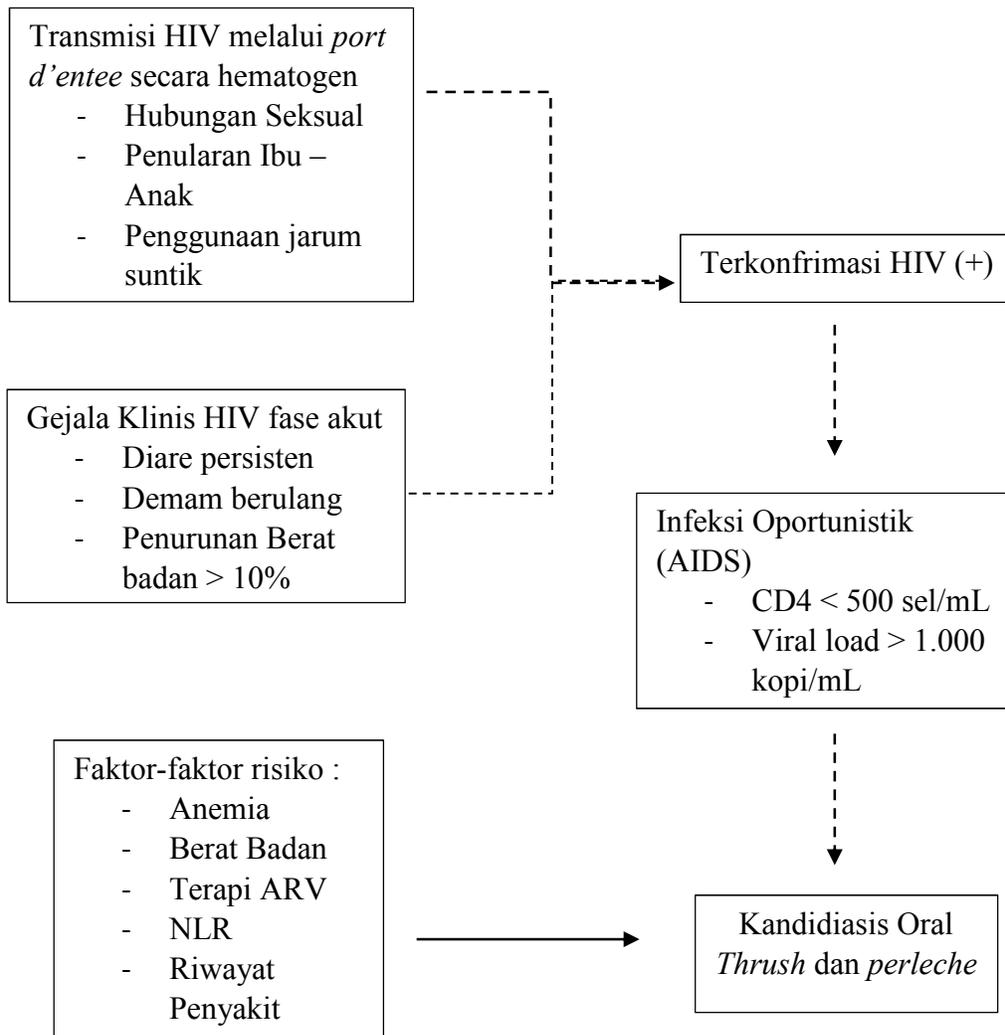
2.6. Terapi ARV

Pengobatan defenitif pada HIV belum ditemukan sampai sekarang. Namun, terapi ARV diberikan pada setiap pasien yang terdiagnosis HIV yang menunjukkan gejala atau dengan nilai CD4⁺ di bawah 500 sel/ml untuk menekan jumlah virus/*viral load* sehingga tidak jatuh dalam kondisi AIDS. Terapi ARV dilakukan seumur hidup dengan wajib konsumsi setiap hari untuk *maintaince* kadar viral load HIV dalam tubuh penderita.²¹

2.7. Riwayat Penyakit Sebelumnya

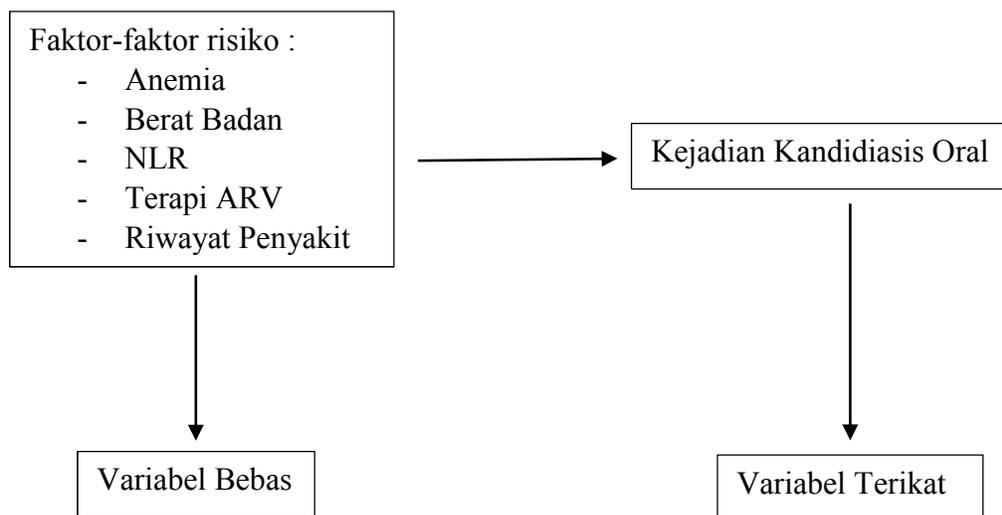
Invasi dari HIV akan semakin mudah bila terdapat beberapa kondisi dari penyakit sebelumnya dari penderita, seperti: disfungsi timus, infeksi saluran cerna, sindrom metabolik, diabetes, dan penyakit kardiovaskular. Menurut Masenga *et al*, riwayat berupa hipertensi dan sindrom metabolik ditemukan pada pasien dengan HIV/AIDS¹⁶. Risiko penyakit kardiovaskular, stroke dan diabetes dapat meningkat pada pasien-pasien HIV, sesuai dengan penelitian oleh Raposo MA *et al*.⁴⁴

2.8. Kerangka Teori



Gambar 2.8. Diagram Kerangka Teori

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2.9. Diagram Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan metode *cross sectional*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP H. Adam Malik yang berlokasi di Jalan Bunga Lau No.17, Kemenangan Tani, Kec. Medan Tuntungan, Kota Medan, Sumatera Utara 20136. RSUP H. Adam Malik merupakan rumah sakit rujukan kelas A provinsi Sumatera Utara.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada Agustus 2022.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi positif HIV ELISA 3 metode disertai dengan kandidiasis oral di Medan tahun 2020 - 2021.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi positif HIV ELISA 3 metode dengan kandidiasis oral yang terdaftar dalam rekam medik RSUP H. Adam Malik.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien yang terkonfirmasi positif HIV ELISA 3 metode dengan kandidiasis oral di RSUP H. Adam Malik periode 2020-2021.

3.4.2. Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *consecutive sampling*.

3.5. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien positif HIV ELISA 3 metode di RSUP H. Adam Malik
2. Terkonfirmasi kandidiasis oral dengan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium KOH 10%
3. Berusia di atas 18 tahun
4. Rekam medis dengan data yang mencakup hemoglobin, NLR, berat badan, tinggi badan regimen terapi ARV, dan riwayat penyakit sebelumnya pasien
5. Dalam pengobatan ARV.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

Rekam medik dengan data yang tidak lengkap.

3.6. Estimasi Besar Sampel

Pada penelitian faktor – faktor risiko kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik menggunakan rumus besar sampel komparatif kategorik tidak berpasangan satu kali pengukuran.

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan :

n_1 = Jumlah subjek kelompok 1

n_2 = Jumlah subjek kelompok 2

α = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5% hipotesis satu arah, sehingga nilai $Z\alpha = 1,645$

β = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10% sehingga $Z\beta = 1,282$

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,4

P_1 = Proporsi pada kelompok 1

$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,38 = 0,62$

P_2 = Proporsi pada kelompok 2

$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,61 = 0,39$

$P_1 - P_2$ = Perbedaan proporsi minimal antarkelompok yang dianggap bermakna, sehingga $P_1 - P_2 = -0,23$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \cdot \sqrt{0,5} + 0,842 \cdot \sqrt{0,48}}{-0,23} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,384 + 0,579}{-0,23} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,963}{-0,23} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 96$$

Oleh karena itu, dalam penggunaan rumus ini didapati jumlah minimal sampel dalam penelitian ini berjumlah 96 orang

3.7. Prosedur Kerja

1. Permohonan izin kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP

Nommensen dan Kepala Bagian Rekam Medik RSUP H. Adam Malik

2. Pengumpulan data–data rekam medik yang mencakup informasi nilai Hemoglobin, berat badan, tinggi badan, nilai NLR, terapi ARV, dan riwayat penyakit sebelumnya pada pasien Kandidiasis Oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik periode Agustus 2020 – Agustus 2021
3. Pemeriksaan Kelengkapan data
4. Analisis Data

3.8. Identifikasi Variabel

Variabel terikat : Kejadian Kandidiasis Oral Pasien HIV

Variabel bebas : Anemia, Malnutrisi, terapi ARV, nilai NLR, dan Riwayat Penyakit Sebelumnya

3.9. Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Defenisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala ukur
1.	Anemia	Anemia adalah penurunan jumlah eritrosit, kuantitas hemoglobin, atau volume <i>packed red cells</i> dalam darah di bawah normal.	Rekam Medik	Melihat rekam medik	Laki – laki <ul style="list-style-type: none"> • Normal (13,5–18 gr/dl) • Anemia (< 13,5 gr/dl) Wanita <ul style="list-style-type: none"> • Normal (12-16 gr/dl) • Anemia 	Kategorik

(< 12
gr/dl)

2.	Malnutrisi	Malnutrisi adalah keadaan kelainan gizi dimana tubuh tidak mendapat asupan gizi yang cukup sehingga tubuh tidak dapat mempertahankan kesehatan. Pengukuran	Rekam Medik	Melihat rekam medik	Indeks Massa Tubuh (IMT) <ul style="list-style-type: none">• Normal (IMT = 18–25)• Malnutrisi (IMT < 18,5)	Kategorik
3.	<i>Neutrophyl Lymphocyte Ratio</i> (NLR)	<i>Neutrophyl Lymphocyte Ratio</i> (NLR) adalah penanda laboratorium klinis	Rekam Medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none">• Normal (< 3)• Meningkat (> 3)	Kategorik

terhadap
proses
peradangan/
inflamasi.

4.	Terapi ARV	Terapi ARV adalah penatalaksanaan pada pasien positif HIV yang efektif untuk menekan nilai <i>viral load</i> pada pasien sehingga tidak jatuh ke dalam kondisi (AIDS) <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> .	Rekam Medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none">• Fixed Drug Combination (FDC)• > 1 Regimen Terapi ARV	Kategorik
----	------------	---	-------------	---------------------	--	-----------

5.	Riwayat Penyakit Sebelum	Riwayat penyakit sebelumnya adalah	Rekam Medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none">• Tidak ada riwayat penyiaki	Kategorik
----	--------------------------	------------------------------------	-------------	---------------------	--	-----------

ya	riwayat	t
	penyakit	sebelum
	yang telah	nya
	diidap pada	• Memili
	masa lalu	ki
	yang telah	riwayat
	sembuh	penyaki
	ataupun	t
	belum	sebelum
	sembuh.	nya

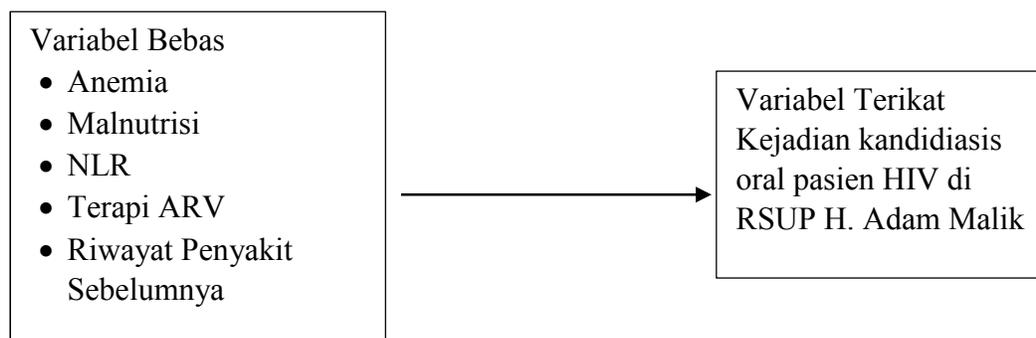
6.	Kejadian Kandidiasi s Oral	Kandidiasis oral adalah infeksi opportunisti k yang terjadi pada pasien HIV di rongga mukosa oral, dengan penyebab spesies flora normal <i>Candida albicans</i> sebagai mikroorgani sme yang berubah menjadi	Rekam Medik	Melihat rekam medik	• Tidak mengala mi kandidi asis oral • Mengal ami kandidi asis oral	Kategorik
----	----------------------------------	--	----------------	---------------------------	---	-----------

patogen.

3.10. Analisis Data

Pada penelitian ini digunakan analisis univariat yang bertujuan untuk mendeskripsikan serta menganalisis karakteristik subjek penelitian dan analisis bivariat yang bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor risiko terhadap kejadian kandidiasis oral pasien HIV di RSUP H. Adam Malik. Metode analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji *chi-square*.

3.11. Kerangka Operasional



Gambar 3.1. Diagram Kerangka Operasional

