



Literature Review

Resistensi Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan Mekanisme Kerja Antiretroviral

Devi Oktafiani^{1*}, Intania Riska Putrie¹

Departemen Biokimia, Program Studi Kedokteran, Universitas Tadulako¹

Email Corresponding:

devioktafiani1110@gmail.com

Page : 34-40

Kata Kunci :

HIV, antiretroviral, mekanisme, virus

Keywords:

HIV, antiretroviral, mechanism, virus

Article History:

Received: 12-10-2023

Revised: 23-10-2023

Accepted: 24-10-2023

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: tadulakomedika@gmail.com
Address:
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Penggunaan obat antiretrovirus pada pasien HIV merupakan langkah utama yang digunakan dalam menekan jumlah virus dalam tubuh. Obat ARV terdiri atas beberapa golongan seperti *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* dan *inhibitor protease*. Cara kerja obat ARV ini dapat dibedakan menjadi empat titik kerja yaitu saat virus masuk (*entry*), awal replikasi (*early replication*), akhir replikasi (*late replication*) dan perakitan virus (*assembly*). Mutasi pada virus terjadi ketika virus mengalami kesalahan dalam proses perbanyakannya. Beberapa faktor yang mempengaruhi mutasi ini antara lain yaitu kepatuhan, efek samping obat yang menyebabkan penghentian obat, absorpsi buruk, dosis suboptimal, serta resistensi virus. Mutasi virus ini akan mengakibatkan dampak yang kurang menguntungkan bagi pasien jika terjadi pada titik kerja arv. Secara berkala disarankan pasien untuk melakukan tes resistensi agar terpantau obat yang digunakan efektif untuk pengobatan.

ABSTRACT

The use of antiretroviral drugs in HIV patients is the main step used in suppressing the amount of virus in the body. ARV drugs consist of several groups such as *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, *nucleotide reverse transcriptase inhibitors*, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*, and *protease inhibitors*. The way these ARV drugs work can be divided into four points of action, namely when the virus enters, *early replication*, *late replication*, and *virus assembly*. Mutations in viruses occur when viruses experience errors in the process of self-replication in their host cells. Some of the factors that influence this mutation include adherence, drug side effects that lead to drug discontinuation, poor absorption, suboptimal doses, and viral resistance. Mutation of this virus will have an unfavorable impact on the patient if it occurs at the point of action of ARV. Patients are periodically advised to carry out resistance tests so that the drugs used are monitored to be effective for treatment.

PENDAHULUAN

Selama 15 tahun terakhir, peningkatan pengobatan HIV berdampak besar pada penyakit terkait HIV, mencegah kematian terkait AIDS, mencegah infeksi HIV baru, dan penghematan biaya.¹ Pengobatan HIV hanya dapat menekan jumlah virus agar mengurangi *viral load* plasma HIV, sehingga menekan penularan maupun pemulihan fungsi imunologi. Untuk mencapai penekanan virus memerlukan penggunaan tiga obat aktif dari dua atau lebih golongan obat.² Bukti bahwa

kegagalan virologi dan HIVDR terkait erat dengan persepan ART suboptimal didukung oleh sejumlah besar uji klinis acak prospektif dan studi observasional.¹ Obat ARV terdiri atas beberapa golongan seperti *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* dan *inhibitor protease*.

Virus merupakan parasit antara seluler obligat. Mikroorganisme ini tidak mempunyai dinding dan membran sel dan tidak melakukan metabolisme.³ Reproduksi virus menggunakan

mekanisme metabolik *host*. HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia lalu menimbulkan AIDS. AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Sindrom*) adalah kumpulan gejala penyakit yang disebabkan oleh virus HIV yang merusak sistem kekebalan tubuh manusia.⁴

Antiretrovirus merupakan obat yang digunakan dalam terapi terhadap HIV dan telah terbukti dapat menekan jumlah virus tersebut dalam tubuh penderita sehingga mampu meningkatkan harapan hidup penderita HIV/AIDS.

Mekanisme Kerja Antiretrovirus

ARV memiliki cara kerja berdasarkan siklus replikasi HIV. Jenis ARV mempunyai target yang berbeda pada siklus replikasi HIV, yaitu:

a. *Entry* (saat masuk)

HIV harus masuk ke dalam sel T untuk menginfeksi sel inang. HIV mula-mula melekatkan diri pada sel, kemudian menyatukan membrane luar sel. Enzim reverse transcriptase dapat dihalangi oleh obat AZT, ddC, 3TC, dan D4T, enzim integrase mungkin dapat dihalangi oleh obat saquinavir, ritonavir dan indinavir.⁵⁶ HIV-1 menginfeksi sel yang mengekspresikan dua reseptor: reseptor utama CD4⁷ dan koreseptor tambahan, yang berasal dari keluarga reseptor kemokin, biasanya CCR5 atau CXCR4.⁷ Proses masuknya HIV melibatkan interaksi berurutan dan terkoordinasi antara virus dan sel inang yang mencakup tiga langkah utama: (1) penempelan HIV gp120 dengan reseptor CD4 inang, (2) pengikatan koreseptor kemokin inang gp120 HIV, dan (3) fusi HIV yang dimediasi gp41 dengan membran permukaan inang.

b. *Early replication*

Sifat HIV yaitu mengambil alih replikasi genetik sel T. Setelah bergabung dengan sel T, HIV melepas materi genetiknya ke dalam sel. HIV membuat *enzim reverse transcriptase* (RT) yang menyalin RNA-nya ke dalam DNA. Pada antivirus *Nucleoside RTInhibitor* (Nukes) menyebabkan terbentuknya enzim *reverse transcriptase* yang cacat. Golongan non-nukleoside RT inhibitor memiliki kemampuan untuk mengikat enzim reverse transcriptase hingga membuat enzim tersebut menjadi tidak berfungsi.⁵

c. *Late replication*

HIV harus memotong DNA *host* untuk kemudian memasukkan DNANYA sendiri ke dalam potongan DNA tersebut dan menyambung kembali helai DNA tersebut. Alat penyambung ini adalah enzim integrase, maka obat *integrase inhibitors* diperlukan untuk menghalangi penyambungan ini.⁵

d. *Assembly* (perakitan)

Begitu HIV mengambil alih bahan-bahan genetik sel, maka sel akan diatur untuk membuat berbagai potongan sebagai bahan untuk membuat virus baru. Potongan ini harus dipotong dalam ukuran yang benar yang dilakukan enzim protease HIV, maka dalam fase ini, obat jenis *protease inhibitor* diperlukan untuk menghalangi terjadinya penyambungan ini.⁵

JENIS OBAT ANTIRETROVIRUS

a. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*

HIV-1 reverse transcriptase (RT) sangat penting untuk replikasi virus dan merupakan target utama untuk terapi antiretroviral.⁸ Cara kerja obat jenis ini adalah dengan menghambat enzim yang diperlukan untuk menyalin genom virus, sehingga replikasi virus dapat dihentikan. RT bertanggung jawab untuk mensintesis DNA beruntai ganda dari genom RNA

berantai tunggal virus selama proses transkripsi balik. RT ini adalah polimerase DNA yang dapat menggunakan RNA atau DNA sebagai templat dan juga memiliki aktivitas RNase H, yang memotong RNA melalui proses *annealing* menjadi DNA.⁸

b. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs)

umumnya merupakan agen pilihan dalam kombinasi yang direkomendasikan saat ini untuk pengobatan infeksi HIV-1.⁹ NNRTI berikatan dengan kantong hidrofobik HIV-1 reverse transcriptase (RT), enzim virus yang melakukan transkripsi balik genom RNA virus menjadi DNA.

c. Protease Inhibitor

Berdasarkan data struktural dan biokimia, sebagian besar protease inhibitor (PI) telah dirancang untuk meniru substrat alami dari protease virus. PI mengikat secara khusus ke situs aktif enzim, sehingga mencegah protease HIV-1 membelah dua protein prekursor Gag dan GagPol, yang menghasilkan pembentukan partikel virus non-infeksi yang belum matang. PI yang tersedia saat ini untuk digunakan di klinik adalah saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir dan tipranavir.¹⁰

MUTASI DAN RESISTENSI

Mutasi dan resistensi adalah hal perlu diperhatikan oleh perawat agar dapat dicegah kemungkinan terjadinya. Kebanyakan mutasi terjadi secara alamiah dalam sel. Pada proses replikasi normal, sel-sel dapat membuat kesalahan. Kesalahan ini dapat merubah struktur genetic dan disebut mutasi. Pada umumnya, mutasi ini tidak berbahaya atau merugikan, karena hanya sedikit yang berbeda dengan bentuk normalnya. HIV memiliki karakteristik mutasi yang unik. Virus ini dapat menggandakan dirinya menjadi 1 miliar per hari. Dalam sel biasanya terjadi 1 kesalahan tiap

1000 penggandaan. Terjadi 1 juta mutasi tiap 1 virus per hari.

a. Mutasi pada NRTI

Salah satu mekanisme resistensi terhadap NRTI adalah diskriminasi, di mana enzim *reverse transcriptase* (RT) mampu menghindari pengikatan NRTI, sambil mempertahankan kemampuan untuk mengenali substrat *deoxynucleoside triphosphate* (dNTP) alami yang analog. Contohnya termasuk virus dengan mutasi titik K65R, L74V, Q151M dan M184V, yang menyebabkan berkurangnya afinitas RT untuk NRTI spesifik dengan sedikit atau tanpa perubahan afinitas untuk substrat dNTP yang sesuai. Konsekuensinya adalah berkurangnya penggabungan obat ke dalam rantai DNA.¹¹

Mekanisme lainnya adalah penghilangan fosforolitik yang ditingkatkan dari NRTI yang mengakhiri rantai dari terminal 3' primer setelah dimasukkan ke dalam DNA virus. Mutasi terkait NRTI dapat memengaruhi aktivitas fosforolitik RT, dalam beberapa kasus mengatasi pemutusan rantai dalam mekanisme yang disebut 'pembuka blokir primer'. Mutasi yang meningkatkan aktivitas pemblokiran primer termasuk yang dipilih oleh zidovudine (ZDV) dan stavudine (d4T), dan dikenal sebagai mutasi analog timidin (TAM): M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F dan K219Q/E.¹¹ TAM terlibat dalam resistensi terhadap semua NRTI, kecuali lamivudine (3TC), tetapi tingkat resistensi silang bergantung pada NRTI yang dipertimbangkan dan jumlah TAM pada virus.¹¹ Beberapa interaksi ada di antara mekanisme resistensi yang berbeda. Mutasi M184V/I, dipilih oleh 3TC dan emtricitabine (FTC), menunda munculnya TAM dan meningkatkan kerentanan *in vitro* terhadap ZDV dan d4T.¹¹

b. Mutasi pada NNRTI

Meskipun NNRTI secara umum dapat ditoleransi dengan baik dengan efek samping yang terjadi dalam 6 minggu pertama dan dapat diprediksi serta dikelola, batasan utama untuk

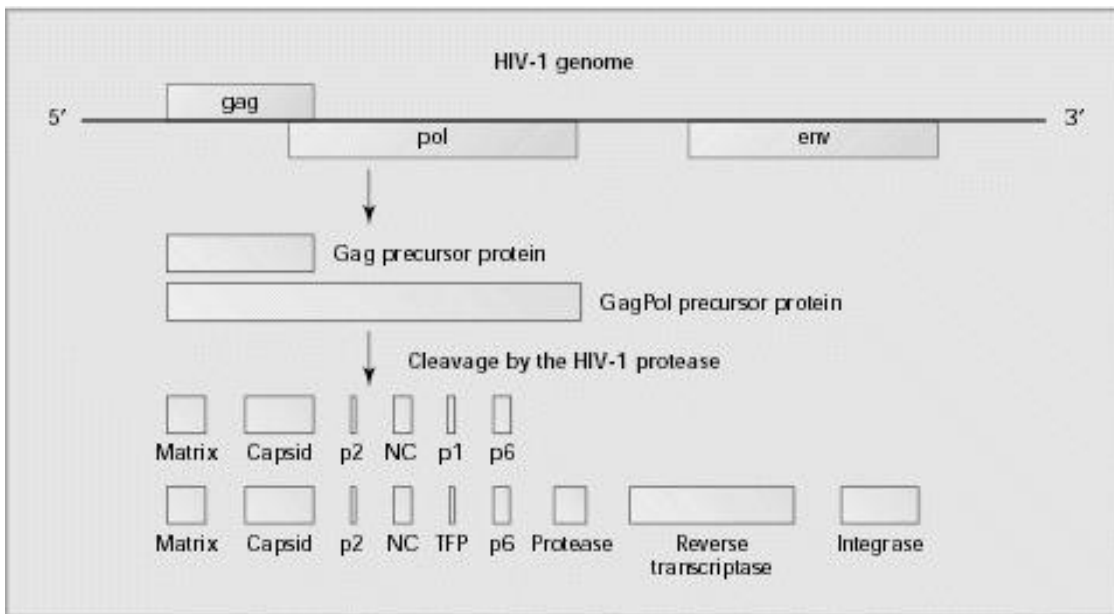
semua NNRTI yang tersedia saat ini adalah penghalang genetik yang rendah terhadap resistensi. Mutasi yang dipilih setelah kegagalan pengobatan dengan NNRTI semuanya terletak di kantong enzim yang ditargetkan oleh senyawa ini, dan mereka mengurangi afinitas pengikatan inhibitor terhadap enzim. Mutasi tunggal pada kantong pengikat NNRTI dapat memberikan resistensi tingkat tinggi terhadap satu atau lebih NNRTI.¹² Mutasi tunggal pada kantong pengikat NNRTI dapat memberikan resistensi tingkat tinggi terhadap satu atau lebih NNRTI.⁹

Perkembangan resistensi obat bergantung pada sejumlah faktor: (1) sejauh mana replikasi virus berlanjut selama terapi obat; (2) kemudahan memperoleh mutasi tertentu (atau sekumpulan mutasi); dan (3) efek mutasi resistansi obat pada kerentanan obat dan kebugaran virus. Resistensi biasanya muncul dengan cepat

ketika NNRTI diberikan sebagai monoterapi atau dengan adanya supresi virus yang tidak lengkap, menunjukkan bahwa resistensi disebabkan oleh pemilihan populasi virus mutan yang sudah ada sebelumnya di dalam individu.¹³

c. Mutasi pada *Protease Inhibitor*

HIV-1 memproduksi sebagian besar protein virusnya sebagai protein prekursor besar (Gambar 1), termasuk protein prekursor Gag dan GagPol. Prekursor Gag mengkodekan protein struktural virus, sedangkan GagPol mengkodekan tiga enzim virus protease, reverse transcriptase (RT) dan integrase. Protease HIV-1 bertanggung jawab atas pembelahan dua protein prekursor ini di sejumlah situs pembelahan yang berbeda dalam urutan yang ditentukan, yang menghasilkan pembentukan partikel virus menular yang matang.¹⁰



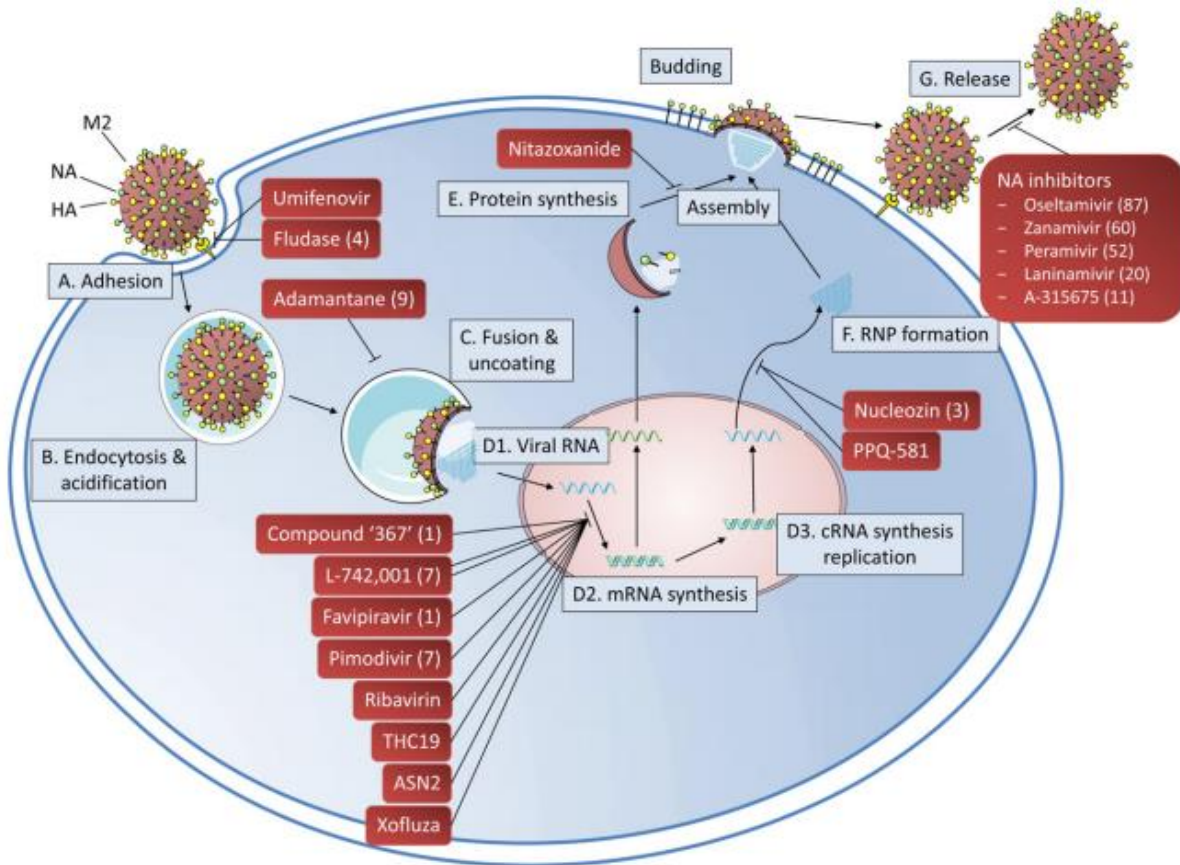
Gambar 1. Protease HIV-1 membelah protein prekursor Gag dan GagPol, yang menyandikan protein struktural virus, serta tiga enzim virus, menghasilkan partikel virus menular yang matang. NC, nukleokapsid; TFP, protein transframe¹⁰

Enzim protease HIV-1 adalah enzim homodimerik yang terdiri dari dua subunit simetris identik dari 99 asam amino¹⁰ Berdasarkan data struktural dan biokimia, sebagian besar protease inhibitor (PI) telah dirancang untuk meniru substrat alami protease

virus. PI berikatan secara spesifik pada sisi aktif enzim, sehingga mencegah protease HIV-1 membelah dua protein prekursor Gag dan GagPol, yang mengakibatkan pembentukan partikel virus tidak menular yang belum matang. Saat ini PI yang tersedia untuk digunakan di klinik adalah saquinavir,

ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir dan tipranavir.¹⁰ Mutasi primer seringkali hanya mempunyai pengaruh kecil terhadap resistensi. Selama terapi PI berkelanjutan, mutasi tambahan muncul pada protease, yang biasa disebut mutasi sekunder, dan menyebabkan resistensi

PI tingkat tinggi. Jika terjadi secara terpisah, mutasi sekunder ini seringkali hanya mempunyai pengaruh kecil terhadap kerentanan terhadap obat, namun jika terdapat mutasi primer, mutasi ini dapat menyebabkan peningkatan resistensi secara drastis.¹⁰



Gambar 2. Titik mutasi dan antiretrovirus yang bekerja pada siklus replikasi virus¹⁴

d. Mutasi pada Entry Inhibitors

Masuknya virus saat ini menjadi salah satu target terpenting dalam pencarian obat baru untuk mengobati infeksi HIV-1. Kemajuan dalam pengetahuan tentang mekanisme molekuler yang terlibat dalam berbagai tahap proses masuk telah memungkinkan produksi molekul yang menghambat setiap tahap: (1) perlekatan glikoprotein virus gp120 ke reseptor sel CD4; (2) pengikatan gp120 ke koreseptor kemokin CCR5 atau CXCR4; dan (3) fusi virus dan membran seluler yang dimediasi oleh gp41. Inhibitor masuk adalah kelompok senyawa antiretroviral terbaru yang mulai digunakan

secara klinis. Senyawa pertama yang disetujui adalah fusion inhibitor enfuvirtide¹⁵. Banyak penghambat masuk lainnya yang saat ini sedang dalam pengembangan klinis dan diharapkan dapat segera menjadi bagian dari senjata terapeutik melawan HIV-1. Kelompok obat antiretroviral baru ini sangat ditunggu-tunggu oleh semakin banyaknya pasien yang membawa virus yang resistan terhadap obat untuk membalikkan transkriptase dan protease inhibitor. Namun, pengalaman klinis telah mengajarkan kita bahwa HIV-1 hampir selalu menemukan cara untuk melarikan diri,

bermutasi dan menghindari tekanan pemilihan obat¹⁶

Mekanisme utama resistensi terhadap enfuvirtide adalah adanya perubahan dalam domain yang terdiri dari 10 asam amino, antara residu 36 dan 45 di wilayah HR1 gp41. Untuk inhibitor entri lainnya, beberapa perubahan pada domain gp120 yang berbeda (V3, C2, C4 dan V4) dapat menyebabkan hilangnya kerentanan, meskipun dengan resistensi silang yang terbatas dalam banyak kasus. Terakhir, kerentanan alami berbagai varian HIV-1 terhadap penghambat masuk memerlukan penyelidikan lebih lanjut, mengingat sebagian besar penghambat masuk menargetkan protein HIV-1 yang paling bervariasi.¹⁶

KESIMPULAN

Mekanisme kerja antiretrovirus terjadi pada titik-titik tertentu saat replikasi yaitu *entry virus*, *early replication*, *late replication* dan perakitan. Mutasi dan resistensi dapat terjadi pada *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, *Protease Inhibitor* dan *entry inhibitor*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *GLOBAL ACTION PLAN ON HIV DRUG RESISTANCE*.; 2017. <http://apps.who.int/bookorders>.
2. WHO. *GLOBAL REPORT ON EARLY WARNING INDICATORS OF HIV DRUG RESISTANCE HIV DRUG RESISTANCE TECHNICAL REPORT*.; 2016.
3. Brooks Geo, Carroll KC, Butel Janet, Morse Stephen. *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology 26/E*. McGraw-Hill Publishing; 2012.
4. Zein U. *100 Pertanyaan Seputar HIV/AIDS Yang Perlu Anda Ketahui*. USU Press; 2006.
5. Kurniawati, Nursalam. *Asuhan Keperawatan Pada Pasien Terinfeksi HIV/AIDS*. Salemba Medika; 2011.
6. International Association of Providers of AIDS Care. *How Entry Inhibitors Work*. Published online April 2021.
7. Lobritz M, A. R, A. N. & AEJ. HIV-1 Entry, Inhibitors, and Resistance. *Viruses*. 2010;2(5):1069-1105.
8. Harrich D, Hooker B. Mechanistic aspects of HIV-1 reverse transcription initiation. In: *Mechanistic Aspects of HIV-1 Reverse Transcription Initiation*. Vol 12. 1st ed. ; 2002:31-45.
9. Mackie N. Resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. In: *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Mediscript; 2006.
10. Maarseveen van N, Boucher C. Resistance to protease inhibitors. In: Geretti AM, ed. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Mediscript; 2006.
11. Marcelin AG. Resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. In: *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. ; 2006.
12. Hsiou Y, Ding J, Das K, et al. The Lys103Asn mutation of HIV-1 RT: A novel mechanism of drug resistance. *J Mol Biol*. 2001;309(2):437-445. doi:10.1006/jmbi.2001.4648
13. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. *Development of Drug Resistance in Patients Receiving Combinations of*

Zidovudine, Didanosine and Nevirapine.

<http://journals.lww.com/aidsonline>

14. Van Poelvoorde LAE, Saelens X, Thomas I, Roosens NH. Next-Generation Sequencing: An Eye-Opener for the Surveillance of Antiviral Resistance in Influenza. *Trends Biotechnol.* 2020;38(4):360-367. doi:10.1016/j.tibtech.2019.09.009
15. Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev.* 2005;7:139-147.
16. Poveda E, Soriano V. Resistance to entry inhibitors. In: Geretti AM, ed. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice.* Mediscript; 2006.