



Review Artikel: Resistensi HIV dan Mekanisme Kerja Antiretroviral

Article Review: HIV Resistant and Mechanisms of Antiretroviral

Siti Fatimah Azzahra^{1*}, Muhammad Farid Maksum¹

¹ Departemen Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding author: Jalan Soekarno-Hatta No. 752 Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat, 40614, Indonesia.

E-mail addresses: sitifatimahazzahra2104@gmail.com

2025 BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi

Abstract

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that attacks the human immune system, especially CD4 cells which are important for the body's defense against infection. Untreated HIV infection can lead to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), a condition in which the immune system is very weak and susceptible to various opportunistic infections and cancers. One of the greatest advances in HIV treatment is the development of antiretroviral therapy (ARV) which uses a combination of several drugs to suppress viral replication in the body, slow the progression of the disease, and prolong the patient's life expectancy. Therefore, this article aims to provide an overview of HIV resistance and the mechanisms of action of antiretrovirals against HIV. This study uses a literature review method and involves 21 relevant journals to discuss HIV resistance and the mechanism of action of ARVs. The mechanism of action of ARVs involves several steps in the HIV life cycle, including protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, and integrase inhibitors. The results of the study showed that ARV therapy is effective in improving the health of HIV patients, but the effectiveness and retention of therapy are greatly influenced by the time of therapy initiation, type of therapy, and disclosure of the patient's HIV status.

Article info

Article history:

Received : 26 July 2024

Revised : 02 Desember 2024

Accepted : 18 August 2025

Available online : 22 August 2025

Keywords:

AIDS

Antiretroviral

HIV

Resistensi

1. PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia, khususnya sel CD4 yang penting untuk pertahanan tubuh terhadap infeksi [1]. Infeksi HIV yang tidak diobati dapat menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), kondisi di mana sistem kekebalan tubuh sangat lemah dan rentan terhadap berbagai infeksi oportunistik dan kanker [2]. Sejak ditemukannya virus ini pada awal 1980-an, HIV telah menjadi salah satu masalah kesehatan global yang paling menantang, dengan jutaan orang terinfeksi dan meninggal

setiap tahun [3].

Salah satu kemajuan terbesar dalam pengobatan HIV adalah pengembangan terapi antiretroviral (ARV) [4]. Terapi ini menggunakan kombinasi beberapa obat untuk menekan replikasi virus dalam tubuh, memperlambat perkembangan penyakit, dan memperpanjang harapan hidup pasien. ARV telah mengubah HIV dari penyakit yang mematikan menjadi kondisi kronis yang dapat dikelola dengan baik. Namun, keberhasilan jangka panjang dari terapi ini terancam oleh munculnya resistensi terhadap obat antiretroviral [5].

Resistensi HIV terhadap ARV terjadi ketika virus mengalami mutasi yang memungkinkan mereka untuk bertahan dan berkembang biak meskipun ada tekanan obat. Hal ini dapat terjadi akibat penggunaan obat yang tidak tepat, seperti dosis yang tidak cukup atau kepatuhan pasien yang rendah terhadap regimen pengobatan [6]. Selain itu, penularan strain HIV yang sudah resisten dari satu individu ke individu lain juga berkontribusi pada masalah ini. Resistensi obat tidak hanya membatasi pilihan terapi yang efektif tetapi juga dapat memperburuk prognosis pasien dan meningkatkan biaya perawatan kesehatan [7].

Mekanisme kerja ARV melibatkan beberapa langkah dalam siklus hidup HIV. Obat-obatan ini dapat diklasifikasikan berdasarkan target molekuler mereka, seperti inhibitor protease, inhibitor transkriptase balik, dan inhibitor integrase. Masing-masing kelas obat ini bekerja dengan cara yang berbeda untuk menghambat replikasi virus [8]. Misalnya, inhibitor transkriptase balik menghambat enzim yang diperlukan untuk menyalin RNA virus menjadi DNA, sementara inhibitor protease menghalangi pemrosesan protein virus yang esensial untuk pembentukan partikel virus yang infeksius. Pemahaman yang mendalam tentang mekanisme kerja ini sangat penting untuk mengembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif dan mengatasi resistensi obat [9].

Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum mengenai resistensi HIV dan mekanisme kerja antiretroviral terhadap HIV.

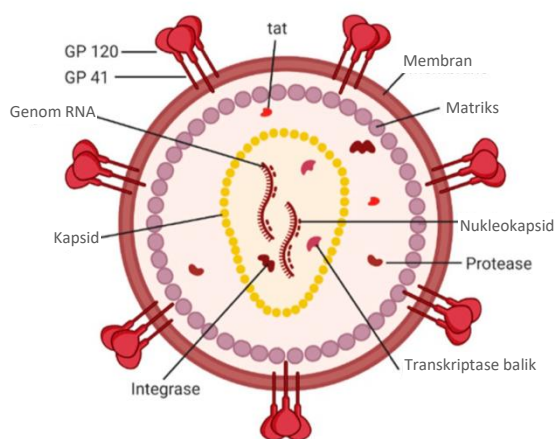
2. METODE

Metode yang dilakukan adalah literatur *review* yaitu melakukan kajian dari berbagai sumber dengan bantuan database seperti *Connected pappers*, *ResearchGate*, *Google Scholar*, *PubMed*, dengan kata kunci “Resistensi HIV/AIDS”, “Antiretroviral”. Studi literatur ini menggunakan jurnal sebanyak 23 yang dipilih sesuai dengan informasi yang dibutuhkan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

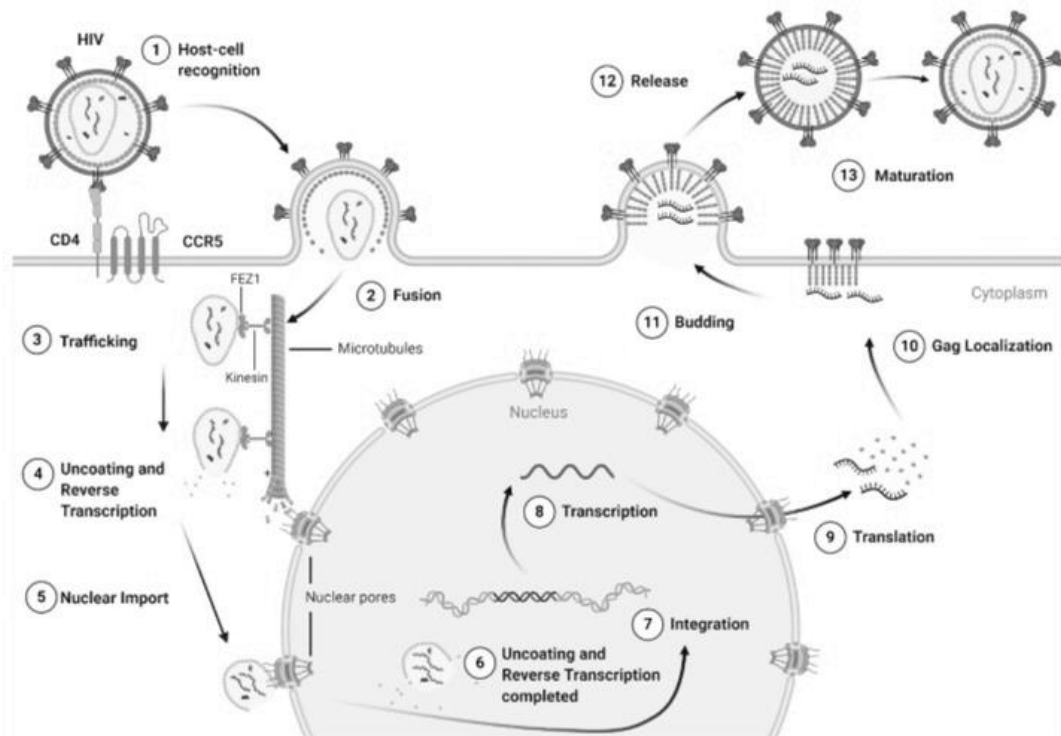
3.1. Resistensi HIV

Sebelum membahas mengenai HIV dan mekanisme ARV terhadap HIV, perlu diketahui morfologi virus HIV (gambar 1). HIV memiliki struktur inti kapsid yang berbentuk kerucut dari poliprotein Gag. Dalam intinya, terdapat genom virus yang dapat bereplikasi dalam sel inang dan terdapat *reverse transcriptase enzyme* untuk dapat mengubah RNA yang ada dalam virus menjadi DNA ketika infeksi terjadi (gambar 1). Selain itu, terdapat juga protein CA yang berperan penting dalam pengikatan dan pelepasan HIV terhadap sel inang [10]. Rossi *et al.* [10] menerangkan bahwa HIV menginfeksi sel manusia pada reseptor CD4 dan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4. Berdasarkan artikel [10], siklus hidup HIV atau siklus infeksinya terhadap sel inang terbagi menjadi dua fase, yaitu fase awal dan fase akhir.



Gambar 1. Struktur/morfologi virus HIV [10].

Mekanisme infeksi HIV pada sel inang melalui 12 tahapan yaitu: 1) Virus HIV mengenali sel inang; 2) Membran virus melebur dengan membran sel inang sehingga kapsid masuk ke dalam sitoplasma; 3) Kapsid diangkut menuju inti sel oleh kinesin melalui mikrotubulus; 4) Kapsid terurai dan melepas genom RNA serta enzim transkriptase balik dan mengubah RNA menjadi DNA komplementer; 5) DNA tersebut masuk ke dalam inti sel melalui pori-pori; 6) Kapsid kembali terurai dan proses transkriptase balik telah selesai; 7) DNA virus disisipkan pada DNA sel inang membentuk provirus; 8) DNA yang telah tersisipkan digunakan untuk sintesis RNA sebagai *template*; 9) RNA virus yang telah disintesis ditranslasi menjadi protein; 10) Pada lokalisasi gag, protein yang dihasilkan dibentuk menjadi struktur virus; 11) Partikel virus dibentuk dalam membran plasma; 12) Virus baru dilepas dari sel inang; 13) Virus tersebut diubah menjadi virus yang matang. Mekanisme infeksi HIV pada sel inang terdapat pada Gambar 2.



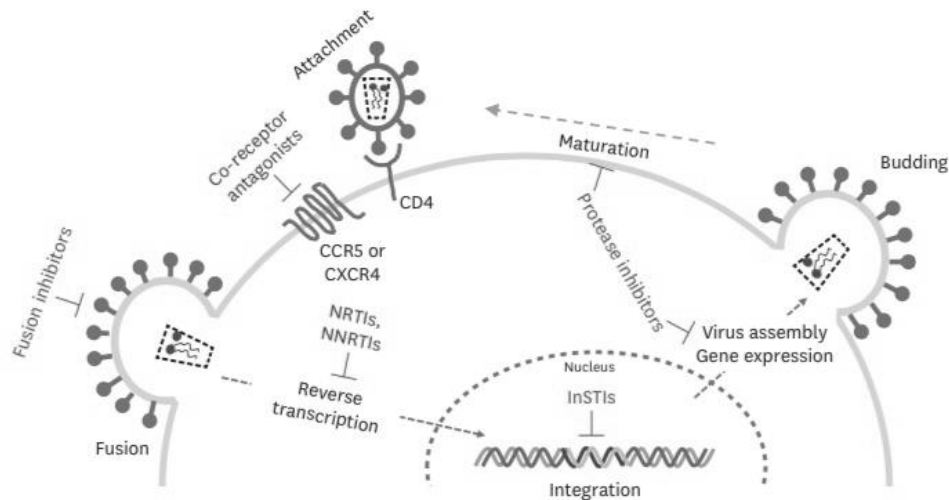
Gambar 2. Mekanisme infeksi HIV pada sel inang [10].

Virus dapat masuk ke dalam sel inang dengan adanya ikatan pada reseptor (gambar 2). Fase awal dimulai dengan adanya pengikatan virion (partikel virus) dari bagian glikoproteinnya dengan reseptor CD4 dan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4 dari sel inang. Interaksi ini membuat virus dapat melebur pada membran sel inang dan membuat inti virus lepas dan masuk ke dalam sitoplasma sel inang. Pada tahap ini, kapsid mulai terbuka dan bergerak menuju inti sel inang, bersamaan dengan terjadinya proses transkripsi balik. Kapsid bekerja dalam melokalisasi proses tersebut menuju sisi aktif kromatin sehingga terjadi integrasi virus ke dalam genom inang [17]. Di dalam inti sel, gen virus ditranskripsi dan ditranslasi sehingga terjadi replikasi [19]. Setelah gen virus direplikasi, poliprotein Gag yang utuh melapisi membran virus yang berasal dari inang [18]. Kemudian masuk ke tahap akhir, yaitu virion yang telah matang memecah poliprotein menjadi komponen-komponen virion lainnya, dan kembali pada siklus awal hidupnya [20].

3.2. Mekanisme Kerja Antiretroviral

Gambar 3 merupakan letak target inhibitor dari ARV yang dapat mencegah masuknya genom virus ke dalam sel inang, antara lain *human immunodeficiency virus-1* (HIV-1), *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors* (NRTI), *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI), *integrase strand transferase inhibitors* (INSTI), *protease inhibitors* (PI), dan *fusion inhibitors* [11]. Dari kemampuan virus HIV dalam menginfeksi sel inang dan kemampuan inhibitor dari ARV dalam mencegah terjadinya transfer genom virus ke dalam inang, masih terjadi beberapa kasus dalam resistensi ARV dan pengaruhnya terhadap siklus hidup HIV pada tubuh [21].

Dalam gambar 3 [11], ARV pada *Protease Inhibitor* (PI) ditunjukkan bekerja setelah proses *virus assembly* dan *budding*, yaitu pada tahap maturasi. Pada umumnya, PI mengikat situs aktif enzim HIV-1 protease sehingga enzim ini tidak mampu memotong poliprotein Gag dan Gag-Pol menjadi protein struktural dan enzim fungsional. Tanpa pemotongan ini, partikel virus yang telah keluar dari sel inang tetap berada dalam bentuk *immature* dengan struktur internal tidak lengkap, sehingga virion tidak mampu melanjutkan siklus infeksi ke sel target berikutnya. Dengan demikian, PI tidak mencegah pembentukan partikel virus, tetapi membuat virus yang dihasilkan tidak matang dan non-infeksius [22]. Dalam artikel [12], sebanyak 246 pasien yang mengidap HIV memiliki peningkatan CD4 yang lebih baik setelah mendapat terapi ARV selama 12 bulan dan 18 bulan. Sedangkan pada kelompok pasien lain yang belum mendapat terapi ARV, mengalami penurunan CD8 yang signifikan. Jumlah CD4 dan CD8 sangat dipengaruhi dengan bagaimana terapi ARV tersebut diberikan. Dalam penelitian ini, lesi oral yang muncul pada pengidap pasien HIV pun tampak berkurang secara signifikan.



Gambar 3. Inhibitor dari ARV pada HIV [11]. Letak inhibitor virus HIV pada ARV yang dapat mencegah proses perbanyakan virus.

Mengutip dari artikel [13], seorang pengidap HIV yang mendapat terapi ARV di hari yang sama setelah mendapat diagnosis HIV memiliki retensi lebih rendah dibandingkan dengan seseorang yang diberi terapi ARV setelah mendapat diagnosis HIV lebih dari 7 hari. Perbandingan tinggi atau rendahnya retensi pada pengidap HIV di atas dibandingkan pada 6 bulan dan 12 setelah tindak lanjut terapi ARV, dengan perbedaan 82,0% dengan 89,4% pada 6 bulan, dan 75,8% dengan 82,0% pada 12 bulan. Retensi mengalami penurunan dengan jumlah yang besar pada 30 hari pertama dengan penerima terapi ARV di hari yang sama setelah diagnosis. Namun, risiko terjadinya LTFU (*Loss To Follow Up*) pada penerima terapi ARV di hari yang sama memiliki risiko 3 kali lebih tinggi pada 6 bulan dibanding penerima terapi ARV setelah 7 hari. Sementara itu, angka kematian antara penerima terapi ARV di hari yang sama maupun setelah 7 hari tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Sebuah studi [14] dengan membandingkan risiko kematian dari pengidap HIV yang beralih terapi dari terapi ARV jenis PI (*Protease Inhibitors*) ke jenis NNRTI (*Non-nucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor*) dengan pengidap HIV yang memiliki resistensi terhadap obat NNRTI. ARV jenis PI bekerja dengan mengikat langsung situs aktif HIV-1 protease, sehingga mencegah pemutusan poliprotein *Gag/Pol* menjadi protein struktural dan enzim esensial, sehingga virus yang dihasilkan menjadi tidak matang dan non-infeksius [22]. Sebaliknya, ARV jenis NNRTI berikatan secara alosterik pada kantong khusus di *reverse transcriptase* (NNRTI-binding pocket), sekitar 10 asam amino dari situs aktif, yang mengubah bentuk enzim dan mengganggu sintesis DNA virus dari RNA [23].

Studi ini dilakukan dengan menggunakan metode g-formula parametrik. Setelah dibandingkan, pengidap HIV yang beralih terapi ARV dari PI menjadi NNRTI menunjukkan angka kematian lebih tinggi dalam kurun waktu 9 tahun, sedangkan seorang pengidap HIV yang memiliki resistensi terhadap NNRTI yang kemudian terapi ARV ke PI menunjukkan kasus kematian yang lebih rendah. Risiko kematian yang terjadi setelah beralih terapi ARV ke PI

adalah 8,76% dan persentase tersebut dapat menjadi lebih rendah (6,32%) jika sel T CD4+ pengidap berada di bawah 200 dan tidak memiliki resistensi terhadap ARV jenis apapun. Sehingga jika pasien mengalami resistensi, PI akan mencegah kematian selama 5 tahun. Jika peralihan langsung terapi ARV ke NNRTI, risiko kematian dalam 5 tahun sebesar 20,26%.

Gebremichael *et al.* [15] melakukan studi penelitian terhadap 508 ODHA dan HIV yang menerima terapi ARV menunjukkan bahwa status pengungkapan merupakan prediktor signifikan terhadap perubahan rencana pengobatan awal. Pasien yang tidak mengungkapkan kondisinya pada awal pengobatan memiliki kemungkinan 5,41 kali lebih besar untuk mengganti pengobatan dibandingkan pasien yang mengungkapkan kondisinya. Hal ini diduga karena pasien yang mengungkapkan kondisinya memiliki relasi dalam mendapat edukasi, dukungan emosional, informasi, dan sumber daya sosial lainnya sehingga lebih sadar akan penggunaan obat terapi ARV yang tepat. Sebaliknya, pasien yang tidak mengungkapkan statusnya mungkin tidak menerima terapi tersebut. Pasien yang mengalami efek samping pada awal terapi ARV memiliki kemungkinan 7,32 kali lebih besar untuk mengalami perubahan pengobatan di masa mendatang dibandingkan mereka yang tidak mengalami efek samping. Pasien yang status awalnya merupakan pasien rawat jalan dan menjadi rawat inap memiliki kemungkinan 3,55 kali lebih besar untuk mengubah pengobatan awal kapan saja dibandingkan pasien rawat jalan yang tetap. Hal ini mungkin disebabkan oleh pasien yang pada awalnya berstatus rawat jalan dan menjadi rawat inap, lalu memiliki penyakit stadium lanjut, jumlah CD4 yang rendah, infeksi oportunistik, dan penyakit kronis lainnya dapat meningkatkan kemungkinan penggunaan obat tambahan yang dapat menyebabkan interaksi antar obat, efek samping, dan membuat hasil pengobatan menjadi buruk.

Penelitian Dravid *et al.* [16] melibatkan total 502 pasien ODHA dan HIV yang memulai terapi ARV lini pertama dan menyelidiki keamanan peralihan dari terapi ARV lini pertama, terutama TLE600 STR ke TLE400 STR dengan NNRTI pada penyintas untuk mengevaluasi efektivitas penelitian orang yang terinfeksi HIV di Pune, India. TLE400 STR diamati memiliki kemanjuran virologi dan imunologi yang sangat baik sebagai terapi pengganti. Lebih dari 97% pasien yang beralih ke TLE400 STR dalam penelitian ini mampu mempertahankan VL di bawah 20 kopi/ml secara utuh. Keunggulan TLE400 STR dibandingkan TLD STR (saat ini direkomendasikan oleh WHO sebagai ART lini pertama) mencakup kemanjuran virologi dan imunologi yang tidak lebih rendah, insiden obesitas yang lebih rendah, serta keamanan dan kemanjuran serta tidak diperlukannya penyesuaian dosis pada koinfeksi HIV/TB. Dosis dolutegravir (DTG) mungkin perlu ditingkatkan jika digunakan bersamaan dengan rifampisin.

4. KESIMPULAN

Dari berbagai studi menunjukkan bahwa resistensi ARV pada seseorang yang terinfeksi HIV sangat dipengaruhi oleh waktu inisiasi terapi, jenis terapi, serta pengungkapan status HIV pasien. Mekanisme kerja ARV efektif dalam meningkatkan kesehatan pasien HIV dengan menghentikan jumlah replikasi virus HIV sehingga mencegah terjadinya penurunan secara berkala pada kemampuan sel imun.

5. DAFTAR REFERENSI

- [1] L. Seliska. 2019. "Gambaran Hasil Limfosit T Cluster Diferensiasi 4 pada Penderita HIV/AIDS di Unit Pelayanan Teknisi Daerah Laboratorium Kesehatan Padang". Disertasi. STIKES Perintis Padang.
- [2] H.S. Pasaribu. 2019. "Pengaruh Perilaku Seksual Beresiko terhadap Kejadian HIV/AIDS".
- [3] D.F. Wicaksono, R.S. Basuki, & D. Setiawan. 2024. "Peningkatan Performa Model *Machine Learning XGBoost Classifier* melalui Teknik *Oversampling* dalam Prediksi Penyakit AIDS". Jurnal Media Informatika Budidarma, vol. 8, no. 2, pp. 736-747.
- [4] E. Tiffany dan W. Yuniartika. 2023. "Efektivitas Terapi Antiretroviral terhadap Pasien HIV (*Literature Review*)". Jurnal Multidisiplin West Science, vol. 2, no. 5, pp. 364-375.
- [5] J.N. Simanungkalit. 2021. "Hubungan Dukungan Keluarga terhadap Kepatuhan Minum Obat Antiretroviral (ARV) Pada Anak Penderita HIV/AIDS di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung".
- [6] L.Q. Ayuniyyah. 2022. "Analisis Determinan Sosial yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Penderita HIV/AIDS di Wilayah Kerja Puskesmas Jumpandang Baru Kota Makassar Tahun 2020". Disertasi. Universitas Hasanuddin.
- [7] D. Indiastari, K.O. Rosandy, J.K. Fajar, M.G. Rosandy, H. Sutanto, D. Candradikusuma, & N. Budiarti. 2023. "Serba-serbi Terapi Anti Retroviral". Universitas Brawijaya Press.

- [8] P. Khairina. 2016. "Gambaran Perempuan dengan HIV/AIDS yang Berobat di Puskesmas Kramat Jati Jakarta Timur Tahun 2015". Thesis. FKIK UIN Jakarta.
- [9] A.W. Tulle, S.I. Rahayu, Y. Mulyastuti, N.D.P. Hastuti, D. Retnoningsih, E.F. Ruliatna, & D. Santosaningsih. 2023. "Virologi Dasar". Universitas Brawijaya Press.
- [10] E. Rossi, M.E. Meuser, C.J. Cunanan, dan S. Cocklin. 2021. "Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein". *Life*, vol. 11, No. 100, pp. 1-25.
- [11] Y.H. Shin, C.M. Park, dan C.H. Yoon. 2021. "An Overview of Human Immunodeficiency Virus-1 Antiretroviral Drugs: General Principles and Current Status". *Infection & Chemotherapy*, vol. 53, no. 1, pp. 29-45.
- [12] W. Shu, F. Du, J.S. Bai, L.Y. Yin, K.W. Duan, & C.W. Li. 2022. "A Real-World Evidence-Based Management of HIV by Differential Duration HAART Treatment and Its Association With Incidence of Oral Lesions". *Current HIV Research*, vol. 20, no. 1, pp. 91.
- [13] I. Ahmed, M. Demissie, A. Worku, S. Gugsu, & Y. Berhane. 2020. "Effectiveness of Same-Day Antiretroviral Therapy Initiation in Retention Outcomes Among People Living With Human Immunodeficiency Virus In Ethiopia: Empirical Evidence". *BMC Public Health*, vol. 20, no. 1, pp. 1-11.
- [14] Y. Li, Q. Wang, S. Liang, C. Feng, H. Yang, H. Yu, D. Yuan, & S. Yang. 2022. "Effect of Switching Antiretroviral Treatment Regimen in Patients With Drug-Resistant HIV-1 Infection: Retrospective Observational Cohort Study". *JMIR Public Health Surveill*, vol. 8, no. 6.
- [15] M.A. Gebremichael, M.K. Gurara, & H.N. Weldehawaryat. 2020. "Incidence and Predictors of Initial Antiretroviral Therapy Regimen Change Among HIV-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy at Arba Minch General Hospital, Southern Ethiopia". *HIV/AIDS-Research and Palliative Care*, pp. 315-329.
- [16] A. Dravid, T.P. Betha, A.K. Sharma, R. Gawali, U. Mahajan, M. Kulkarni, C. Saraf, S. Kore, M. Dravid, & N. Rathod. 2020. "Efficacy and Safety of A Single-Tablet Regimen Containing Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg, Lamivudine 300 mg, and Efavirenz 400 mg as A Switch Strategy in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Subjects on Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing First-Line Antiretroviral Therapy in Pune, India". *HIV Medicine*, vol. 21, No. 9, pp. 578-587.
- [17] H. Hutapea, & A. Oktavian. 2013. Kloning Fragmen DNA Pengkode Integrase (int) HIV (Human Immunodeficiency Virus) 1 Pada Escherichia Coli JM109. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, vol. 2, no. 2, pp. 59-65.
- [18] M. D. Purdy, D. Shi, J. Chrutowicz, J. Hattne, T. Gonen, & M. Yeager. 2018. MicroED structures of HIV-1 Gag CTD-SP1 reveal binding interactions with the maturation inhibitor bevirimat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, no.52, pp. 13258-13263.
- [19] M. Ali. 2015. Upaya Pengembangan Teknologi Cepat Transkripsi dan Translasi In Vitro dalam Sintesis Vaksin di Indonesia, vol. 25, no. 4, pp. 181-188
- [20] A. S. Krebs, L. M. Mendonça, & P. Zhang. 2021. Structural analysis of retrovirus assembly and maturation. *Viruses*, vol. 14, no. 1, pp. 54.
- [21] M. M. Apetroaei, B. Ș. Velescu, M. I. Nedea, C. E. Dinu-Pîrvu, D. Drăgănescu, A. I. Făcă & A. L. Arsene. 2024. The Phenomenon of Antiretroviral Drug Resistance in the Context of Human Immunodeficiency Virus Treatment: Dynamic and Ever Evolving Subject Matter. *Biomedicines*, vol. 12, no. 4, pp. 915.
- [22] A.K. Ghosh, H.L. Osswald, & G. Prato. 2016. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 59, no. 11, pp. 5172-5208.
- [23] A.K. Singh & K. Das. 2022. Insights into HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Inhibition and Drug Resistance from Thirty Years of Structural Studies. *Viruses*, vol. 14, no. 5, pp. 1-18.