

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan infeksi virus yang menyerang manusia dengan menurunkan sistem kekebalan tubuh dengan menghancurkan sel T CD4 sehingga individu yang terkena dapat mengalami berbagai infeksi oportunistik ataupun memperberat penyakit penyerta lainnya. HIV yang tidak ditangani secara serius akan berkembang menjadi *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) yang merupakan tahap akhir dari infeksi HIV. Penderita HIV dapat mengalami perburukan kesehatan sehingga menurunkan kualitas hidup, meningkatkan angka rawatan inap, dan biaya kesehatan serta tingginya angka kematian bila tidak diobati secara rutin sejak awal diagnosis.<sup>1,2,3</sup>

Kementerian kesehatan Republik Indonesia menyajikan data faktor resiko penularan HIV AIDS di Indonesia data tahun 2015. Prevalensi penderita HIV usia dewasa (15 - 49 tahun) meningkat 0,3% pada tahun 2015. Data ini menunjukkan peningkatan persentase kasus HIV sebesar lima kali lipat sejak tahun 2011 pada populasi lelaki seks dengan lelaki (LSL), dimana secara keseluruhan penularan melalui seks heteroseksual tetap menjadi penyebab kasus baru di Indonesia sampai tahun 2016 (76% kasus). Penularan lain pada transngender dan orang tua ke anak juga menjadi faktor resiko besar.<sup>4</sup>

Kementerian Kesehatan melaporkan terdapat 41.987 kasus HIV pada tahun 2020. Angka ini turun 16,5% dari 50.282 kasus pada tahun 2019 dimana kasus AIDS mengalami peningkatan 22,78% dari 7.036 menjadi 8.639 kasus pada

tahun 2020. Penderita tertinggi berasal dari rentang usia 25 - 49 tahun dengan persentase 69,9% pada 2020. Kemudian disusul rentang usia 20 - 24 tahun sebesar 15,8%, dan 9,1% pada usia >50 tahun. Sementara itu, sebanyak 2,9% penderita HIV berasal dari usia 15 - 19 tahun dan usia <4 tahun sebesar 1,5%. Berdasarkan data di atas, penderita HIV sampai saat ini didominasi oleh usia yang masih muda (usia produktif).<sup>5</sup>

Persentase terkecil penderita HIV yang dilaporkan terdapat pada usia 5 - 14 tahun sebesar 0,8%. Adapun persentase terbanyak berasal dari usia produktif dengan rentang usia 30 - 39 tahun sebesar 33%, 20 - 29 tahun sebesar 31%, usia 40 - 49 tahun sebesar 18,8%, dan 50 - 59 tahun sebesar 8,3%. Penderita AIDS tertinggi selanjutnya berasal dari lanjut usia sebesar 2,5%. Usia muda yang menderita AIDS memiliki persentase sebesar 3,8% pada rentang usia 15 - 19 tahun.<sup>6</sup>

Orang dengan HIV AIDS (ODHA) memerlukan pengobatan antiretroviral (ARV) untuk menekan jumlah virus HIV dalam tubuh sehingga tidak berpotensi menular kepada orang lain dan memperbaiki imunitas. Harapan hidup ODHA telah meningkat secara dramatis dengan pemberian terapi antiretroviral. Hal ini menghadirkan tantangan baru dalam merawat populasi pasien ini karena 28% dari ODHA yang lebih tua diidentifikasi sebagai *frailty*, dimana Desquibet *et al* (2007) menunjukkan bahwa prevalensi *frailty* lebih tinggi pada ODHA dibandingkan dengan populasi umum, dan *frailty* terjadi pada usia yang lebih dini.<sup>1,7,8</sup>

Beberapa penelitian telah mendokumentasikan bahwa *frailty* terjadi lebih sering pada pasien dengan HIV daripada populasi yang tidak terinfeksi. Selain itu,

*frailty* sering terjadi pada usia yang lebih dini pada populasi ODHA, setidaknya dikarenakan beban komorbiditas yang lebih tinggi yang berkaitan dengan mortalitas. Jose *et al* (2019) melakukan penelitian pada 248 pasien dengan rata-rata usia 49 tahun (63,7% adalah laki-laki dan 81% adalah kulit putih Kaukasia). Penelitian ini menunjukkan tingginya prevalensi *frailty* (43,5%) pada ODHA dengan usia yang lebih muda (usia <50 tahun/30,8%). Pada penelitian ini didapatkan prevalensi *prefrail* dan *frail* masing-masing adalah 39,1% dan 4,4%, dengan jalur utama penularan HIV adalah heteroseksual (47,2%).<sup>9,10</sup>

Kathrine *et al* (2015) membuktikan infeksi HIV secara independen terkait dengan *frailty* pada pasien setengah baya yang terinfeksi HIV dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi HIV. Studi kohort ini melibatkan 521 orang yang terinfeksi HIV dan 513 orang yang tidak terinfeksi HIV di Amsterdam dimana didapatkan prevalensi *frail* (10,6% berbanding 2,7%) dan *prefrail* (50,7% berbanding 36,3%) secara signifikan lebih tinggi pada orang yang terinfeksi HIV ( $p < 0,001$ ). Infeksi HIV secara signifikan terkait dengan *prefrail/frail* setelah penyesuaian usia, jenis kelamin, ras/etnis, merokok, infeksi hepatitis C, komorbiditas, dan depresi ( $p < 0,001$ ).<sup>11</sup>

Greene *et al* (2015), dalam studi *AIDS Linked to IntraVenous Experience* (ALIVE) melaporkan bahwa pasien HIV dengan *frailty* memiliki peningkatan risiko kematian 2,52 kali lipat. Pasien HIV dengan *frail* memiliki risiko kematian 6 kali lipat dibandingkan dengan pasien tanpa HIV. Beberapa faktor predisposisi ODHA untuk terjadinya tingkatan *frailty* yang lebih tinggi antara lain efek peradangan kronis dari HIV, efek toksik dari rejimen antiretroviral sebelumnya (golongan protease inhibitor), inisiasi terapi yang tertunda, tingginya tingkat multi-

morbiditas (adanya dua atau lebih penyakit kronis) dan koinfeksi, gangguan neurokognitif yang terkait HIV, faktor gaya hidup seperti merokok, dan kemiskinan/sosial.<sup>12,13</sup>

*Frailty* adalah sindrom klinis tahap akhir yang ditandai dengan beberapa patologi termasuk kelemahan fisik, rendahnya aktivitas, dan kinerja motorik yang lambat. *Frailty* menyebabkan kerentanan melalui penurunan kemampuan untuk mempertahankan fisiologis homeostasis dan mengatasi stres yang merugikan di bidang kesehatan, termasuk peningkatan mortalitas. Sindroma ini biasa terjadi pada populasi geriatri (usia lebih dari 60 tahun). *Frailty* dibagi menjadi 3 derajat dari yang paling ringan yaitu *fit*, *prefrail*, dan *frail*. Status *frailty* meningkatkan resiko mortalitas, jatuh, disabilitas, dan tingginya angka rawatan di rumah sakit. Walaupun *frailty* merupakan masalah yang umumnya ditemukan pada pasien geriatri, sindroma ini pada beberapa penelitian dapat terjadi lebih dini pada pasien HIV AIDS<sup>7,14,15,16</sup>

*Frailty* dikaitkan dengan aktivasi imun dan peradangan pada populasi ODHA yang berbeda dengan populasi lanjut usia yaitu bersifat irreversibel karena penurunan sistem imun oleh proses penuaan. Kejadian *frailty* pada ODHA terkait dengan durasi infeksi HIV, penanda imunodefisiensi lanjut, dan komorbiditas. Saat diikuti secara prospektif, sebelum dan setelah pemberian *high active antiretroviral treatment* (HAART), prevalensi *frailty* di antara penelitian kohort MACS ditemukan menurun, yang menunjukkan bahwa manifestasi dari sindroma ini dapat dicegah jika infeksi HIV diobati secara efektif.<sup>17,18</sup>

Nur *et al* (2009) melakukan penelitian yang memperlihatkan pasien HIV dengan *frailty* memiliki jumlah kondisi komorbid yang lebih banyak. Komorbiditas

dapat meningkatkan manifestasi kelemahan akut atau berkontribusi pada perkembangan *frailty* melalui efek negatif dari proinflamasi yang berlebihan. Desquibet *et al* (2007) dan beberapa penelitian lain membuktikan jumlah sel T CD4 dan kadar *tumor necrotic factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) yang merupakan biomarker inflamasi dapat memprediksi *frailty*.<sup>9,16,19</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Nur *et al* (2009) di Amerika Serikat dengan jumlah pasien 445 orang yang terinfeksi HIV AIDS menunjukkan 9% diantaranya adalah *frail* (rata-rata usia 45 tahun) dan rata-rata usia pasien yang tergolong *fit* adalah 41 tahun. *Frailty* berkaitan dengan lama pasien terdiagnosis HIV (10,4 tahun untuk *frail* berbanding 8,2 tahun untuk *fit*) dan jumlah CD4. Hal ini didukung oleh penelitian Wulunggono *et al* (2019) yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunsarkoro (RSCM), jumlah pasien tergolong *frailty* yang telah didiagnosis HIV AIDS  $\geq 5$  tahun lebih besar dibandingkan dengan pasien yang baru didiagnosis HIV AIDS  $< 5$  tahun.<sup>16,19,20</sup>

Patel *et al* (2005) melakukan penelitian pada 322 pasien dengan 79% adalah laki-laki dan 58% diantaranya berkulit putih non-Hispanik dengan rata-rata usia 47 tahun. Secara total, 176 (57%) pasien tergolong *fit* dan 146 (43%) pasien memiliki 1 kriteria *frailty*. Sebanyak 121 (38%) pasien tergolong sebagai *prefrail*, dan 15 (5%) pasien sebagai *frail*. Pasien yang dikategorikan *frail* mengalami penurunan aktivitas fisik (100%), kelelahan (73%), dan kekuatan genggaman yang lemah (73%). Setengah dari pasien *prefrail* (67/121) dan *frail* (7/15) berusia kurang dari 50 tahun. Data selanjutnya menunjukkan 53% pasien *frail* menganggap kesehatan umum mereka saat ini buruk dibandingkan dengan 26% pasien *prefrail*

dan 6% pasien *fit* ( $p < 0,001$ ). Selanjutnya, 47% dari pasien *frail* mengalami kelemahan fisik dibandingkan dengan 7% dari *prefrail* dan 1% dari *fit*, ( $p < 0,001$ ).<sup>21</sup>

Pada populasi ODHA, penanda biologis proinflamasi seperti protein C-reaktif, TNF- $\alpha$ , interleukin-6 dikaitkan dengan *frailty*. Desquiblet *et al* (2007) memberikan bukti lebih lanjut peran penting dari sistem imun dalam manifestasi *frailty* pada pasien yang memiliki jumlah sel T CD4 lebih rendah. Albumin serum yang rendah di antara orang-orang yang lemah mungkin merupakan manifestasi dari peradangan kronis dari penyakit penyerta atau malnutrisi. Hal ini berhubungan dengan risiko kematian yang lebih tinggi, disabilitas, dan kelemahan.<sup>7,22,23,24,25,26</sup>

Peradangan adalah ciri khas dari HIV. Selama fase infeksi akut HIV, terjadi aktivasi dan produksi imunitas umum dari berbagai sitokin inflamasi atau badai sitokin (*cytokine storm*). Peran peradangan dalam patogenesis HIV secara luas terbukti pada *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART) yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  berkaitan dengan peningkatan mortalitas. Sagar *et al* (2014) menyatakan bahwa peradangan selama awal infeksi HIV terkait dengan perkembangan penyakit seperti penurunan jumlah sel T CD4 dan inisiasi terapi antiretroviral (ART). *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  selama infeksi HIV berkorelasi dengan kontrol virus dan terkait dengan gambaran klinis akhir pasien. Selain itu, tingkat TNF- $\alpha$  yang tinggi dikaitkan dengan risiko penurunan sel T CD4  $< 500$  sel/mm<sup>3</sup> yang tergantung pada *viral load* menunjukkan peran penting peradangan yang diinduksi oleh virus pada perkembangan awal infeksi HIV-1.<sup>26,27,28,29</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Joseph *et al* (2017) menemukan bahwa pada laki-laki HIV dengan *frail* terjadi peningkatan biomarker yang bermakna antara lain CD14, IL2R $\alpha$ , TNF-R2, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan protein C-reaktif (CRP) serum. Setelah penyesuaian lebih lanjut dengan *Body Mass Index* (BMI), merokok, dan penyakit penyerta, hanya CRP yang meningkat signifikan ( $p < 0,002$ ), 50% lebih tinggi pada pria *frail* dibandingkan pria *fit*. Disimpulkan adanya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang signifikan setelah penyesuaian ( $p < 0,005$ ).<sup>30</sup>

Kejadian *frailty* meningkat pada pasien HIV dengan sel T CD4 kurang dari 200 sel/mm<sup>3</sup>, seperti yang disampaikan oleh Voichita *et al* (2012). Hasil tersebut diperkuat oleh Marc *et al* (2018) yang melakukan penelitian pada pasien HIV AIDS selama 3 tahun sejak tahun 2013. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa jumlah sel T CD4 awal pasien yang mendapat kan ART selama 48 bulan dengan kisaran 200-350 sel/mm<sup>3</sup> mengalami peningkatan menjadi rata-rata 450 sel/mm<sup>3</sup>. Penelitian ini membuktikan adanya peranan ART pada peningkatan jumlah sel T CD4 pada ODHA yang akhirnya akan berdampak pada penurunan angka *frailty*<sup>24</sup>. Berdasarkan latar belakang diatas maka kami tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar sel T CD4 dan TNF- $\alpha$  pada berbagai derajat *frailty* pasien HIV AIDS.<sup>14,17,31,32</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan jumlah sel T CD4 dan kadar TNF- $\alpha$  pada berbagai derajat *frailty* pasien HIV AIDS?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum:

Mengetahui perbedaan jumlah sel T CD4 dan kadar TNF- $\alpha$  pada berbagai derajat *frailty* pasien HIV AIDS.

### 1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Mengetahui rerata jumlah sel T CD4 pada pasien HIV AIDS.
2. Mengetahui rerata kadar TNF- $\alpha$  pada pasien HIV AIDS.
3. Mengetahui perbedaan jumlah sel T CD4 pada berbagai derajat *frailty* pasien HIV AIDS.
4. Mengetahui perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pada berbagai derajat *frailty* pasien HIV AIDS.

### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan pengetahuan tentang *frailty* pada pasien HIV AIDS.
2. Penelitian ini diharapkan membuka peluang penelitian selanjutnya tentang pemanfaatan pemeriksaan jumlah sel T CD4 dan kadar TNF- $\alpha$  pada pasien HIV AIDS.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk mengajarkan pemeriksaan *frailty* pada pasien HIV AIDS.

