

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dickkopf related protein – 1 (DKK-1) merupakan suatu protein antagonis terhadap sinyal *Wingless* (Wnt) - β *catenin*. Sinyal Wnt- β *catenin* memiliki peran penting dalam komunikasi sel, siklus sel, pertahanan sel, pertumbuhan sel baru, diferensiasi sel, dan organogenesis (Lena, 2012). Disregulasi sinyal Wnt- β *catenin* oleh DKK-1 menyebabkan terjadinya gangguan sinaps neuron, hal ini menjadi salah satu teori patogenesis terjadinya gangguan fungsi kognitif. Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu komplikasi neurologi yang sering ditemukan pada penderita HIV (Hogan,2011). Gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV atau *HIV associated neurocognitive disorder* (HAND) merupakan spektrum gangguan kognitif terkait neuroinvasi dan neuroinflamasi HIV yang menyebabkan gangguan atensi, memori, bahasa, *problem solving*, dan *decision-making*, sehingga secara signifikan berakibat pada gangguan fungsi aktifitas sehari-hari. HAND dapat berkembang dari tipe ringan yaitu *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI) dan *Mild Neurocognitive Disorder* (MND), hingga berat *HIV- Associated Dementia* (HAD) (Antinori *et al.*, 2013).

Baru-baru ini, meskipun status infeksi penderita HIV sudah terkontrol dengan obat anti retro viral, namun kejadian gangguan kognitif pada penderita HIV terutama kelompok ANI dan MND dilaporkan masih tinggi (Simioni, 2010 ; Wang *et al.*,2020). Hal ini berdampak pada gangguan aktifitas sehari hari, pekerjaan, gagal dalam memenuhi kebutuhan harian atau rumah tangga yang dapat mengakibatkan gangguan kesehatan selanjutnya seperti depresi, penurunan akses

ke pusat layanan medis, dan nutrisi yang tidak adekuat (Benedict *et al.*,2020), sehingga hendaknya dilakukan pemeriksaan skrining fungsi kognitif berkala pada penderita HIV. Selain itu, pemeriksaan penunjang juga diperlukan untuk memprediksi kejadian gangguan fungsi kognitif ini, salah satunya adalah dengan biomarker.

Beberapa biomarker telah diteliti terkait kejadian gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV, seperti penanda stres sel (*ceramide, sphingomyelin*), stres oksidatif (protein karbonil, hemoksigenase), metabolisme energi (substrat siklus kreb), dan regulasi glutamat (glutamin), namun, pemeriksaan biomarker ini membutuhkan pengambilan sampel cairan serebro spinal via punksi lumbal (Saylor, 2016). Hal ini kurang praktis dilakukan pada praktek klinik dibandingkan dengan punksi vena. Biomarker plasma seperti *soluble cluster designation* (sCD) 14 dan sCD163 dilaporkan mengalami peningkatan pada pasien ANI dan MND. Kedua biomarker ini menandakan inflamasi monosit atau makrofag yang bersifat global, namun tidak spesifik untuk neuroinflamasi yang mendasari HAND (Gisslen, 2016). Biomarker plasma lainnya adalah *Dickkopf related protein – 1* (DKK-1), dilaporkan memiliki nilai prediksi positif dan spesifisitas yang tinggi dalam menilai risiko kejadian gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV (Yu *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian telah melaporkan menghubungkan antara kadar DKK-1 dengan kejadian gangguan kognitif. Ross melaporkan bahwa kadar DKK-1 *baseline* berhubungan signifikan dengan penurunan fungsi kognisi global pada dewasa tua setelah 18 bulan masa *follow up* (Ross,2018). Disregulasi dari sinyal Wnt- β *catenin* ini, telah dihubungkan dengan kejadian penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer, amiotropik lateral sklerosis, dan penyakit Parkinson

(Ren *et al.*, 2019; Jhiang *et al.*, 2021; Marcheti *et al.*, 2020). Selanjutnya, Orellana juga meneliti secara *in vitro* pada kultur human neuron dan astrosit, melaporkan terjadinya peningkatan sekresi DKK-1 pada model HIV *infected astrocytes*, yang menyebabkan gangguan sinaps neuron. Hal ini tampak pada penurunan jumlah dan panjang proses neuronal, yang akhirnya berdampak pada gangguan kognitif (Orellana *et al.*, 2014). Sementara, penelitian yang dilakukan oleh Yu *et al.* terhadap pasien HIV melaporkan bahwa kadar *Dickkopf-related protein 1* (DKK-1) tidak berbeda secara signifikan antara kelompok pasien HIV positif dan HIV negatif, namun kadar DKK-1 ini ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien HIV positif yang mengalami gangguan fungsi kognitif, sehingga diidentifikasi sebagai biomarker spesifik untuk kejadian gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV (Yu *et al.*, 2017).

Berdasarkan hal di atas, didapatkan adanya kontroversi antara beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, serta masih sedikitnya penelitian tentang biomarker DKK-1 pada penderita HIV. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar DKK-1 plasma dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar DKK-1 plasma dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara kadar DKK-1 plasma dengan gangguan fungsikognitif pada penderita HIV.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengukur kadar DKK-1 plasma pada penderita HIV

1.3.2.2 Mengetahui tipe gangguan fungsi kognitif penderita HIV

1.3.2.3 Mengetahui hubungan antara kadar DKK-1 plasma dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV

1.3.2.4 Mengetahui perbedaan kadar DKK-1 plasma menurut tipe gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk pendidikan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar DKK-1 plasma dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV.

1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan

Sebagai salah satu pemeriksaan penunjang diagnostik untuk gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan.

1.4.3 Manfaat untuk masyarakat

Menambah wawasan dan kewaspadaan pasien serta keluarga

pasien mengenai kejadian gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV dan hubungannya dengan kadar DKK-1 plasma.

