

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah suatu virus yang menyerang sistem kekebalan dan melemahkan sistem pertahanan tubuh manusia terhadap infeksi, sehingga imunitas tubuh akan terus menurun secara progresif. Virus ini diklasifikasikan dalam famili *Retroviridae*, subfamili *Lentiviridae*, genus *Lentivirus*. Akibat imunitas tubuh yang terus melemah, maka akan terjadi kerentanan terhadap berbagai infeksi dan penyakit. *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)* merupakan kumpulan gejala yang ditandai dengan melemahnya fungsi sistem kekebalan tubuh. Sindrom ini merupakan tahap lanjutan dari infeksi HIV yaitu pada 2 sampai 15 tahun kemudian yang ditandai dengan perkembangan kanker tertentu, infeksi, atau manifestasi klinis lain. ⁽¹⁾

Infeksi HIV/AIDS masih menjadi masalah kesehatan di dunia khususnya di Indonesia dengan terus meningkatnya populasi pasien HIV/AIDS setiap tahunnya, dimana pada tahun 2017 terdapat sekitar 36,9 juta pasien di seluruh dunia dan 1,8 juta kasus baru infeksi HIV. Data di Asia Pasifik terdapat 5,2 juta pasien HIV/AIDS dan 280.000 kasus baru dengan India merupakan negara pengidap infeksi HIV/AIDS terbanyak. Pada tahun tersebut angka kematian akibat HIV/AIDS di seluruh dunia sebanyak 1 juta orang. Akses terhadap *Anti Retroviral Therapy (ART)* telah semakin luas, yaitu 21,7 juta orang di dunia telah mendapat ART sampai tahun 2017. ⁽²⁾

Data Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kemenkes 2018, jumlah infeksi HIV di Indonesia dari tahun 2005 sampai dengan tahun 2017 dilaporkan sebanyak 280.623 orang dimana terdapat kasus baru sebanyak 48.300 orang sepanjang tahun 2017. Persentase tertinggi dilaporkan pada kelompok umur 25-49 tahun (69,2%), diikuti kelompok umur 20-24 tahun (16,7%) dan kelompok umur ≥ 50 tahun (7,6%). Jumlah HIV tertinggi yaitu DKI Jakarta (51.981), diikuti Jawa Timur (39.633), Papua (29.083), Jawa Barat (28.964), dan Jawa Tengah (22.292). Sementara jumlah infeksi AIDS sampai tahun 2017 sebanyak 102.667 orang. Laki-laki lebih banyak dari wanita dengan perbandingan 2:1. Sepanjang tahun 2017 kasus infeksi HIV disebabkan oleh homoseksual merupakan faktor terbanyak. Data di Sumatera Barat, pasien yang terinfeksi HIV sampai tahun 2017 dilaporkan berjumlah 2.446 orang dan pasien AIDS sebanyak 1.611 orang. Kota Padang penyumbang pasien AIDS terbanyak diikuti Bukit Tinggi dan Agam. Pasien yang dilaporkan meninggal sebanyak 169 orang. ⁽³⁾

Infeksi primer HIV/AIDS ditandai dengan tingginya tingkat replikasi virus diikuti dengan penghancuran sel-sel imun yang persisten, disfungsi sistem imun dan peradangan yang memudahkan terjadinya infeksi oportunistik dan progresivitas penyakit yang semakin meningkat. Imunodefisiensi terjadi akibat penurunan subset sel T yang disebut *T-helper* (Th) secara kuantitatif maupun kualitatif. Subset sel T ini ditentukan secara fenotipik dengan adanya molekul *Cluster of Differentiation 4* (CD4) pada permukaannya, yang merupakan reseptor seluler primer untuk virus HIV. Ciri khas dari infeksi virus HIV adalah kehilangan secara bertahap jumlah sel T CD4+ dan ketidakseimbangan pada homeostasis Sel T CD4+, dengan penurunan imunitas secara progresif yang

akhirnya akan menyebabkan kematian. Penurunan jumlah sel T CD4+ secara bertahap ini berlangsung sekitar 10-12 tahun sampai terjadi defisiensi imun dan gejala AIDS apabila tidak diobati. ⁽⁴⁾

Virus HIV memiliki kemampuan untuk menginfeksi limfosit T CD4+ dan berbagai sel lainnya di dalam tubuh termasuk monosit dan timosit, sehingga berkaitan dengan penurunan progresivitas sel T CD4+ dan gangguan sistem imun. Penurunan sistem imun dapat terjadi sebelum jumlah sel CD4+ mengalami penurunan. Keterbatasan kemampuan sistem imun di dalam melawan virus HIV dan patogen lain sesuai dengan peningkatan aktivasi sistem imun sebagaimana terjadi pada pasien dengan penyakit infeksi kronik. Virus memasuki target sel melalui permukaan molekul sel, termasuk CD4+ dan koreseptor kemokin (CXCR4, CCR5). Apabila sel CD4+ ini diserang oleh virus HIV maka jumlahnya akan menurun drastis. Bila jumlah CD4+ kurang dari 200 sel/mm³, maka pasien akan mudah terinfeksi dan menuju AIDS yang merupakan tahap akhir dari HIV. Damtie *et al* (2013) dalam penelitiannya mengatakan bahwa terdapat kaitan antara kadar CD4+ yang rendah dengan peningkatan kasus infeksi oportunistik seperti tuberkulosis, diare kronis, dan candidiasis oral. Oleh karena itu diperlukan intervensi segera pemberian terapi antiretroviral tanpa melihat berapapun jumlah CD4+ pasiennya. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Perbaikan fungsi *T helper(Th)* CD4+ perifer dapat diketahui pada pasien yang mengalami keberhasilan pengobatan antiretroviral (ARV) dan menekan infeksi oportunistik. Infeksi HIV berkaitan dengan gangguan regulasi sitokin yang berpengaruh dalam imunopatogenesis AIDS. Penurunan respon Th1 dan

peningkatan respon Th2 nampaknya berhubungan dengan progresivitas klinis AIDS pasien infeksi HIV. ⁽⁷⁾

Pasien yang telah didiagnosis infeksi HIV/AIDS harus segera dilakukan intervensi untuk mencegah kerusakan imun yang fatal. intervensi tersebut bertujuan untuk menghambat progresivitas penyakit dan meningkatkan kualitas hidup penderita. Salah satu intervensi yang digunakan hingga saat ini adalah pemberian obat *Anti Retroviral* (ARV). Penemuan obat ini sangat berarti dalam hal mengurangi risiko penularan HIV, menghambat perburukan infeksi oportunistik, meningkatkan kualitas hidup penderita dan menurunkan jumlah virus dalam darah sampai tidak terdeteksi. Demikian juga dengan pemberian terapi profilaksis kotrimoxazol yang direkomendasikan terhadap semua individu dengan gejala klinis termasuk wanita hamil. Bila tujuan utama adalah profilaksis terhadap infeksi *Pneumocystis jiroveci pneumonia* dan toxoplasmosis, kotrimoxazol diberikan pada jumlah CD4 kurang dari 200 sel/mm³ ⁽⁸⁾

Pasien HIV/AIDS lebih dari 90 % tinggal di daerah dengan kondisi defisiensi nutrisi yang tinggi baik makro maupun mikronutrien, dimana penyakit HIV/AIDS dengan status nutrisi yang buruk telah banyak diketahui berhubungan dengan peningkatan progresivitas penyakit dan dapat meningkatkan mortalitas. Salah satu mikronutrien yang banyak diteliti saat ini adalah vitamin D. Pasien yang terinfeksi HIV/AIDS biasanya terjadi penurunan vitamin D yang terkait dengan sejumlah kelainan, termasuk gangguan imunitas tubuh. Vitamin D merupakan pengatur utama pertahanan *host* melawan infeksi dengan mengaktifkan gen dan jalur yang meningkatkan imunitas alamiah dan didapat. Banyak penelitian tentang vitamin D dalam tiga dekade terakhir ini yang

berkaitan dengan fungsi imunologis terhadap infeksi termasuk infeksi HIV/AIDS. Pada tahun 1980an *Vitamin D Receptor (VDR)* ditemukan di beberapa sel imun termasuk sel B dan sel T, monosit, serta sel dendritik.⁽⁹⁾

Mengingat peran potensial dari Vitamin D ini, para peneliti mulai fokus pada kemungkinan dampak yang timbul akibat defisiensi vitamin D terhadap penderita HIV/AIDS. Prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi pada orang yang terinfeksi HIV/AIDS telah dilaporkan dalam banyak penelitian, dimana kondisi kekurangan vitamin D pada pasien HIV lebih tinggi daripada pasien non-HIV. Hal ini bisa terkait karena perjalanan dari penyakit HIV/AIDS itu sendiri ataupun penggunaan obat antiretroviral untuk mengobati penyakit tersebut. Data dari *U.S. National Health and Nutrition Examination Survei (NHANES)* menyatakan bahwa prevalensi pasien dengan HIV/AIDS yang mengalami kekurangan vitamin D berkisar antara 70,3%-83,7%. Keerti G *et al* (2013) dalam penelitiannya mengatakan bahwa terdapat prevalensi yang tinggi kekurangan vitamin D pada pasien HIV/AIDS yang baru terdiagnosis ataupun pasien yang telah mendapatkan terapi Antiretroviral. Pada penelitian ini juga didapatkan perbedaan kadar vitamin D antara ras kulit putih dan hitam.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

Kadar vitamin D saat ini dikaitkan dengan jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS, dimana kadar vitamin D yang rendah berhubungan erat dengan rendahnya jumlah CD4+. Suatu penelitian tentang pengaruh pemberian suplemen vitamin D terhadap pasien HIV/AIDS dewasa di Norwegia didapatkan bahwa terjadi peningkatan jumlah CD4+ setelah pemberian suplemen vitamin D dalam jangka waktu tertentu sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan status vitamin D seseorang berkorelasi dengan peningkatan jumlah CD4+. Pada

penelitian yang lain, Poowuttikul *et al* (2014) juga melakukan penelitian yang hasilnya menyatakan bahwa defisiensi vitamin D berkaitan dengan rendahnya jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang terdiri dari molekul steroid, yang berfungsi untuk mengatur metabolisme kalsium dan fosfor, pembentukan tulang dan mineralisasi serta berperan terhadap homeostasis sistem imun. Vitamin D yang diperiksa kadarnya dalam darah yaitu dalam bentuk 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), sedangkan metabolit aktif vitamin D adalah 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D), yang merupakan suatu hormon imunomodulator yang berperan penting pada sistem imun. Hormon tersebut akan meningkatkan regulasi imunitas alamiah yang merupakan mekanisme imunitas pertama dalam melawan invasi mikroorganisme seperti bakteri, virus, protozoa maupun jamur melalui fagositosis oleh monosit atau makrofag.⁽¹⁵⁾

Vitamin D diharapkan dapat menjadi salah satu modalitas regulasi imun, sejalan dengan semakin berkembangnya pengetahuan tentang keterlibatan vitamin ini dalam respon imun tubuh manusia. Pada imunitas alamiah, vitamin D meningkatkan ekspresi dari gen *cathelicidin* pada makrofag yang berhubungan dengan efek bakterisidalnya, termasuk efek antimikobakterial. Pada imunitas didapat, dengan dijumpainya ekspresi VDR pada sel-sel mononuklear serta ekspresi 1 α -hydroxylase oleh makrofag yang teraktivasi, menunjukkan adanya peranan vitamin D dalam meningkatkan daya tahan tubuh. Melalui efeknya terhadap *Antigen Presenting Cells* dan limfosit-T, 1,25-dihydroxyvitamin D menurunkan *proinflammatory* imun respon dari Th1 dan menginduksi imun respon Th2 dan sel T-regulator (Treg), yang selanjutnya juga akan menekan efek Th1

dan meningkatkan fungsi Th2 sehingga menghasilkan sistem imun yang lebih tolerogenik.^{(16) (17)}

Efek potensial penggunaan anti retroviral terhadap menurunnya kadar vitamin D telah banyak disimpulkan dalam beberapa penelitian. Obat ini ada yang menghambat metabolisme vitamin D di hati dan ginjal yang menyebabkan berkurangnya pembentukan metabolit aktif vitamin D tersebut. Adeyemi *et al* (2013) pada penelitian pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi antiretroviral efavirenz menyimpulkan bahwa terdapat 60% pasien yang mengalami defisiensi vitamin D dengan jumlah CD4+ masih di bawah 200 sel/mm³ meskipun *viral load* sudah tidak terdeteksi lagi.⁽¹⁷⁾

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian tentang Korelasi antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui Hubungan antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar 25(OH)D pada serum pasien HIV/AIDS

2. Mengetahui rerata jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS
3. Mengetahui korelasi antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah CD4+ pada pasien HIV/AIDS.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan kadar 25(OH)D pada pasien HIV/AIDS.

