

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan jenis virus dari golongan retrovirus dan termasuk ke dalam kelompok lentivirus. HIV menyerang *cluster of differentiation 4* (CD4) dan menyebabkan imunodefisiensi yang progresif. *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) merupakan stadium paling lanjut dari infeksi HIV yang ditandai dengan jumlah CD4 yang sangat rendah (kurang dari 200 sel/ μ L) atau terjadinya infeksi oportunistik yang terkait dengan imunodefisiensi yang diinduksi HIV.^{1,2}

Masalah HIV/AIDS merupakan masalah besar yang mengancam di seluruh dunia, termasuk Indonesia. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), badan *World Health Organization* (WHO) yang mengurus masalah AIDS, memperkirakan jumlah orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di seluruh dunia pada tahun 2021 yaitu sebesar 38,4 juta orang. Satu setengah juta orang baru terinfeksi HIV pada tahun 2021 dan 650.000 orang meninggal karena AIDS pada tahun 2021.³

Data *cascading HIV dan antiretroviral therapy* (ART) dari Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Ditjen P2P Kemenkes RI), jumlah estimasi ODHA di Indonesia tahun 2020 sebanyak 543.100 orang, jumlah ODHA yang ditemukan sebanyak 418.961 orang (77%) dimana sebanyak 316.191 orang (58%) ODHA masih hidup dan ODHA yang meninggal sebanyak 102.770 orang. ODHA yang diperiksa *viral load* sebanyak 31.624 orang dan yang tersupresi virusnya

sebanyak 27.303 orang. Berdasarkan data registrasi yang peneliti dapat dari Poli *Voluntary Counseling Test* Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M Djamil Padang didapatkan jumlah kunjungan pasien HIV pada bulan Februari 2023 sebanyak 450 orang, bulan Maret 2023 sebanyak 468 orang, dan bulan April 2023 sebanyak 473 orang.⁴

Tren temuan kasus HIV sejak tahun 2016-2019 menunjukkan bahwa temuan kasus HIV setiap tahunnya berada pada angka 40.000-50.000 kasus. HIV umumnya baru terdiagnosis ketika pasien sudah memiliki gejala dan jumlah sel T helper CD4 (*lymphocytes T CD4 helper*) rendah. Di Indonesia lebih dari 70% pasien HIV terdiagnosis dengan jumlah sel CD4 di bawah 400 sel/ μ L, jika dibandingkan dengan 35% di Nepal dan Selandia Baru; bahkan 50% pasien terdiagnosis saat jumlah sel CD4 di bawah 200 sel/ μ L.^{4,5}

Cluster of differentiation 4 merupakan indikator laboratorium utama untuk menilai fungsi imun pada pasien HIV. CD4 juga merupakan prediktor dari progresivitas dan survival berdasarkan temuan dari *clinical trials* dan penelitian kohort. Infeksi oportunistik umumnya terjadi pada pasien dengan jumlah sel CD4 di bawah 200 sel/ μ L.⁶

Infeksi HIV juga memengaruhi sitokin pada tubuh inang. Infeksi HIV menstimulasi produksi sitokin oleh sistem imun dan sel yang terinfeksi. Menurut Hasse, regenerasi imunitas pada pasien HIV dalam terapi antiretroviral (ARV) dapat terjadi lambat, bervariasi, dan partial. Peningkatan jumlah sel CD4 dapat tidak selalu terjadi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh resirkulasi dari sel yang tertahan pada sistem limfatik dan bukanlah sel naif atau sel memori. Selain itu, disaat kadar *viral load* mulai tidak terdeteksi, *viral load* tidak bisa lagi

digunakan untuk evaluasi perbaikan sistem imun. Salah satu pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menilai status perbaikan imun adalah pemeriksaan sitokin.^{7,8}

Sitokin merupakan protein kecil, berat molekul rendah, dengan masa hidup yang singkat, dilepas oleh satu sel untuk mengatur fungsi sel lainnya. Dalam sistem imun, sel berkomunikasi melalui sitokin. Sitokin mengatur sifat, intensitas, dan lama respon imun, melalui efeknya terhadap limfosit dan sel lainnya.⁸

Sitokin dapat diklasifikasikan sebagai sitokin pro-inflamasi, contohnya interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interferon- γ (IFN γ) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α); dan sitokin antiinflamasi contohnya interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-10 (IL-10) dan *tumor growth factor- β* (TGF- β). Sitokin-sitokin tersebut masing-masing berperan pada respon imun seluler dan humoral manusia, termasuk pasien HIV. Keseimbangan sitokin-sitokin tersebut sangat penting dalam regulasi sistem imun yang baik. Keduanya juga memiliki peran besar pada perjalanan penyakit HIV, baik dalam meningkatkan ataupun menekan replikasi virus. Peran sitokin pada kondisi infeksi HIV kronik yang belum mendapat terapi telah banyak diteliti dan ditemukan bahwa disregulasi sitokin berkontribusi pada progresivitas penyakit HIV.⁹⁻¹²

Penelitian yang dilakukan oleh Lu *et al* (2021) terkait kadar sitokin dengan jumlah sel CD4 pada pasien yang telah mendapat terapi ARV, menemukan pada pasien HIV dengan jumlah sel CD4<200 sel/ μ l didapatkan kadar serum pro-inflamasi seperti TNF- α (p=0,0070), IL-1 α (p=0,0141) dan

interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) ($p=0,0261$) meningkat dibandingkan dengan pasien HIV dengan jumlah sel $CD4 \geq 200$ sel/ μ l.¹³

Respon imun memiliki fenotip berdasarkan subset T helper, seperti T-helper 1 (Th1) dan T-helper 2 (Th2); dan sitokin yang diproduksinya. Patogen intraseluler menstimulasi perkembangan Th1, sedangkan patogen ekstraseluler menstimulasi perkembangan Th2. Respon Th1 pada kondisi awal infeksi berperan dalam menghadapi infeksi yang terjadi di dalam intraseluler, namun setelah virus bereplikasi dan mengeluarkan virus baru ke ekstraseluler (viremia), sitokin Th2 akan meningkat untuk membantu melindungi tubuh dari proses infeksi lebih lanjut. Namun, sitokin yang dihasilkan oleh Th2 akan menekan aktivitas dari Th1 dan menurunkan produksi sitokin Th1 yang berlanjut dengan penurunan dari sitokin proinflamasi, salah satunya IL-2. Peningkatan sitokin Th2 dan menurunnya sitokin Th1 pada tahap lanjut infeksi diperkirakan berperan pada progresivitas penyakit HIV.¹⁴

Kerusakan pada sel T dilaporkan terjadi pada setiap stadium dari HIV. Beberapa abnormalitas yang ditemukan pada sitokin yang dihasilkan oleh sel Th1 yaitu terganggunya reseptor IL-2, terganggunya produksi dari IL-2 dan menurunnya produksi dari IFN- γ . Infeksi HIV menyebabkan penurunan produksi IL-2 sebagai akibat dari penurunan jumlah sel CD4. IL-2 yang diproduksi oleh sel CD4 tersebut berperan dalam proliferasi dan aktivasi dari sel CD4 dan CD8. Sehingga seperti siklus lingkaran setan, penurunan IL-2 ini nantinya menyebabkan rendahnya aktivasi dari sel CD4 dan CD8 yang menyebabkan rendahnya kemampuan sistem imun dalam melawan ekspansi virus HIV.¹⁵

Pemberian kombinasi obat ARV dapat menekan replikasi virus, bahkan hingga mencapai 90%. Hal ini tentunya dapat menekan proses immunosupresi dan memengaruhi ekspresi sitokin pada pasien HIV. Penelitian peran IL-2 pada infeksi HIV oleh Ohutu *et al* (2015) yang membandingkan pasien HIV yang belum mendapat *highly active antiretroviral therapy* (HAART), pasien HIV yang telah mendapat HAART dan subjek kontrol, menemukan adanya peningkatan sekresi IL-2 pada pasien yang mendapatkan HAART dibandingkan pasien yang belum mendapatkan HAART. Menurunnya *viral load* sebagai efek dari ARV menekan efek sitolitik dari HIV pada sel CD4 dan selanjutnya akan menyebabkan peningkatan dari sintesis IL-2.^{16,17}

Penelitian yang dilakukan oleh Xia H *et al* (2018) juga menemukan bahwa pasien yang memiliki aktivasi sel CD4 yang tinggi pada kondisi akut, memperlihatkan fungsi imun yang lebih efektif (berupa produksi dari IL-2) terhadap infeksi HIV dibandingkan dengan pasien tanpa aktivasi sel T. Selain itu ditemukan juga bahwa peningkatan jumlah sel CD4 dan produksi IL-2 saat infeksi akut berhubungan dengan penurunan jumlah sel CD4 yang lebih rendah setelah 2 tahun terinfeksi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami aktivasi sel CD4 dan peningkatan produksi IL-2. Penelitian lain yang dilakukan oleh Xie Z *et al* (2019) menemukan bahwa gagalnya sel T untuk memproduksi IL-2 dapat menyebabkan terganggunya aktivitas sel *natural killer* (NK) pada infeksi HIV.¹⁸⁻²⁰

Sitokin penting lainnya yaitu IL-4. IL-4 merupakan sitokin dominan yang dihasilkan oleh Th2. IL-4 merupakan sitokin *pleiotropic* yang juga diproduksi oleh sel mast dan basophil, selain Th2. Aktivitas dari IL-4 sangat luas,

memengaruhi beberapa populasi sel pada sistem imun dan memperlihatkan efek antagonis (pada kebanyakan kasus) terhadap IFN- γ . IL-4 juga memengaruhi sel T dan dapat menghambat imunitas seluler. IL-4 meregulasi diferensiasi dari sel T helper prekursor menjadi subset Th2. Pada infeksi HIV, sel IL-4 dilaporkan meregulasi 2 koreseptor utama dari HIV yaitu C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) pada varian *syncytium-inducing* (SI) dan C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) pada varian *no syncytium-inducing* (NSI). IL-4 menurunkan ekspresi dari CCR5 dan menghambat replikasi dari HIV-1 pada sel T dan makrofag. Namun IL-4 juga meningkatkan regulasi dari ekspresi CXCR4 dan menstimulasi ekspresi dari HIV melalui aktivasi dari transkriptase virus. Efek kombinasi dari IL-4 terhadap CCR5 dan CXCR4 memperlihatkan peran IL-4 dalam perubahan fenotip dari NSI menjadi SI serta perannya pada perjalanan penyakit HIV. Sehingga IL-4 menjadi salah satu faktor penting pada evolusi virus dan patogenesis dari AIDS.²¹

Penelitian oleh Osuji *et al* (2018) menemukan bahwa IL-4 meningkat secara signifikan pada pasien HIV yang belum memulai terapi ARV dibandingkan dengan pasien yang telah menjalani 6 bulan terapi dan 12 bulan terapi ($p < 0,001$), dan jika dibandingkan dengan subjek kontrol ($p < 0,001$). Hal yang sama juga ditemukan oleh Meira *et al* (2004) yang menemukan rendahnya kadar IL-4 pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV jika dibandingkan dengan yang belum mendapat terapi ARV. Perubahan kadar IL-4 yang terjadi akibat terapi ARV dapat digunakan sebagai salah satu acuan monitoring HIV terutama di daerah dengan monitoring *viral load* tidak tersedia.^{9,22}

Clerici dan Shearer berhipotesis terjadi *shifting* dari Th1 ke Th2 pada tahap lanjut infeksi HIV. Hal ini diperkirakan dapat menjadi salah satu indikator buruknya prognosis pada pasien HIV. Terdapat penelitian yang mendukung hipotesis dari Clerici dan Shearer ini, namun ada beberapa penelitian lainnya yang menemukan hal berbeda.^{23,24}

Respon *shifting* ke Th1 didefinisikan sebagai respon imun selular yang kuat yang ditandai dengan kadar sitokin IL-2, IFN γ , TNF- β dan/atau IL-12 normal atau meningkat. Sedangkan respon *shifting* ke Th2 didefinisikan sebagai menurunnya atau tidak terdeteksinya respon imun selular dan disertai dengan peningkatan aktivasi sel B dan peningkatan dari kadar IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan atau IL-13.^{25,26}

Disregulasi sistem imun pada pasien HIV ditemukan berupa kegagalan respon imun seluler, hipergammaglobulinemia dan peningkatan sintesis dari sitokin Th2 (IL-4, IL-5 dan IL-13). Proses *shift* ke Th2 diperkirakan signifikan pada patogenesis AIDS. Meningkatnya produksi IL-4 terdeteksi pada fenotip Th2 pasien HIV. Selain itu, sebuah penelitian menemukan peningkatan replikasi virus dan tingginya kadar IL-4 pada kelenjar getah bening pasien HIV. Penelitian oleh Kaur R *et al* (2016) juga menemukan adanya penurunan pada sitokin Th1 (IFN- γ dan IL-2) dan peningkatan pada sitokin Th2 (IL-4 dan IL-10) pada pasien HIV simptomatik dibandingkan dengan pasien asimtomatik HIV yang memperkuat hipotesis adanya *shift* dari sitokin Th1 ke Th2 pada penyakit HIV.^{18,27}

Penelitian yang dilakukan selama 1 tahun oleh Yong X *et al* (2018) terhadap pasien HIV dengan kandidiasis oral, ditemukan memiliki kadar IL-4

yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien HIV tanpa kandidiasis oral. Kejadian dari kandidiasis oral terjadi pada stadium III berdasarkan klasifikasi dari WHO. Pada penelitian ini, Yong X *et al* (2018) menemukan kejadian kandidiasis oral pada pasien HIV memiliki korelasi positif dengan IL-4. Temuan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Fidel (2002) yang juga mendukung bahwa ketidakseimbangan dari Th1/Th2 ini dapat menyebabkan terjadinya kandidiasis oral pada pasien HIV.²⁸

Hal yang sama juga ditemukan oleh Gorenc *et al* (2016). Penelitian tersebut menganalisa pola dari sitokin yang dihasilkan oleh Th1, Th2, Th9, Th17 dan Th22 pada fase akut hingga 12 bulan pasca terinfeksi HIV, menemukan bahwa beberapa sitokin dari Th2 sudah meningkat pada saat akut hingga setelah fase kronik dari infeksi. Pada penelitian tersebut juga ditemukan adanya *shift* dari Th1 ke Th2.²⁹

Shift dari Th1 ke Th2 pada infeksi HIV masih menjadi kontroversi hingga saat ini. Penelitian terkait disregulasi imun pada pasien HIV di Indonesia masih belum ada serta besarnya pengaruh dari IL-2 dan IL-4 pada perjalanan penyakit HIV, membuat penulis ingin melakukan penelitian tentang perbedaan kadar IL-2 dan IL-4 serum berdasarkan jumlah sel CD4 pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar IL-2 dan IL-4 serum berdasarkan jumlah sel CD4 pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar IL-2 dan IL-4 serum berdasarkan jumlah sel CD4 pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar IL-2 serum pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.
2. Mengetahui kadar IL-4 serum pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.
3. Mengetahui perbedaan kadar IL-2 serum berdasarkan jumlah sel CD4 pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.
4. Mengetahui perbedaan kadar IL-4 serum berdasarkan jumlah sel CD4 pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.

1.4 Manfaat

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pada pengembangan pengetahuan tentang perbedaan kadar IL-2 dan IL-4 serum berdasarkan jumlah sel CD4 pasien HIV yang mendapat terapi antiretroviral.
2. Penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut terkait penggunaan kadar IL-2 dan IL-4 serum untuk menilai progresivitas penyakit HIV.
3. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan efisiensi

layanan dan monitoring pasien HIV melalui penilaian kadar IL-2 dan IL-4 serum

