

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anemia merupakan salah satu komplikasi hematologi yang paling sering ditemukan pada orang dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Prevalensi anemia pada infeksi HIV berkisar 1,3 – 95 % dan dipengaruhi oleh stadium klinis. Sebuah studi menunjukkan bahwa anemia merupakan faktor risiko independen kematian pada infeksi HIV selain jumlah *Cluster of Differentiation* (CD-4) dan *viral load*. Sebaliknya perbaikan anemia menurunkan risiko progresi penyakit serta meningkatkan harapan hidup. Walaupun jarang menyebabkan kematian pada pasien infeksi HIV, Anemia dapat meningkatkan angka morbiditas. Telah dilaporkan bahwa pasien dengan infeksi HIV yang mengalami anemia memiliki risiko tinggi menurunkan angka harapan hidup. Suatu penelitian di Cina tahun 2013 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko anemia pada pasien dengan nilai CD4 yang rendah.^{1,2}

Studi yang dilakukan di Rumah Sakit Iran didapatkan hasil prevalensi anemia (Hb < 10 g/dL) pada pasien dengan infeksi HIV adalah 10,3 %. Anemia pada infeksi HIV memiliki hubungan kuat dengan nilai CD4. Studi yang dilakukan di Ghana didapatkan prevalensi anemia pada pasien infeksi HIV adalah 23,8 %. Studi yang dilakukan di Ethiopia didapatkan prevalensi anemia pada pasien infeksi HIV adalah 34,6 %. Studi yang dilakukan di Cina didapatkan prevalensi anemia pada pasien infeksi HIV adalah 51,9 %.^{2,3,4,5}

Studi yang dilakukan pada 611 pasien HIV di Jawa Barat tahun 2011 untuk mengetahui prevalensi anemia pada infeksi HIV dan mortalitasnya didapatkan hasil pasien dengan anemia 18 %. Pasien anemia dengan infeksi HIV tersebut menunjukkan peningkatan kadar feritin ($p=0,007$), penurunan CD4 ($p<0,001$) dan berhubungan kuat dengan mortalitas dengan risiko 6,5 kali. Studi mengenai prevalensi dan faktor risiko anemia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung tahun 2008, menunjukkan prevalensi anemia pada penderita HIV / AIDS sebesar 41,6 % dengan faktor risiko *Body Mass Index* (BMI) $\leq 22,9$, kandidiasis oral, terapi antiretroviral (zidovudine) dan jumlah CD4 ≤ 50 sel/mm³. Anemia terkait pada penggunaan ARV (zidovudine) berkisar 16,2 %.^{6,7}

Menurut data tahun 2013, secara global terdapat 35 juta (33,2 – 37,2 juta) penduduk dunia yang hidup dengan infeksi HIV dan 1,5 juta penduduk (1,4 – 1,7 juta) meninggal akibat penyakit terkait HIV/AIDS. Di kawasan Asia, sebagian besar angka prevalensi HIV pada masyarakat umum masih rendah yaitu < 1 %, kecuali di Thailand dan India Utara. Pada tahun 2012, di Asia Pasifik diperkirakan terdapat 350.000 orang yang baru terinfeksi HIV dan sekitar 64 % dari orang yang terinfeksi HIV adalah laki – laki.^{8,9,10,11}

Infeksi HIV menjadi masalah di Indonesia yang merupakan negara urutan ke 5 paling berisiko HIV / AIDS di Asia. Laporan kasus baru HIV meningkat setiap tahunnya sejak pertama kali dilaporkan pada tahun 1987. Lonjakan peningkatan paling banyak adalah pada tahun 2016 yaitu sebesar 10.315 kasus. Pada akhir tahun 2017, terdapat 48.300 orang yang terlapor terinfeksi HIV. Di Provinsi Sumatera Barat pada tahun 2021 terdapat 4.108 orang terlapor terinfeksi HIV, dan 2.389 terlapor mengalami AIDS. Berdasarkan data dari Direktorat

Jenderal Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit (Ditjen P2P), persentase HIV yang dilaporkan akhir tahun 2021, 62 % adalah laki – laki dengan usia berkisar 25 – 49 tahun.¹¹

Anemia akibat penyakit kronik merupakan jenis anemia yang paling sering pada pasien dengan infeksi HIV dengan karakteristik serum besi menurun, kapasitas pengikat besi menurun dan feritin yang meningkat. Faktor inflamasi seperti *tumor necrosis factor - α* (TNF- α), interleukin – 1 (IL – 1), dan interferon – γ (IFN – γ) berperan pada patogenesis anemia penyakit kronik pada infeksi HIV yang berdampak pada proses eritropoiesis. Sebuah penelitian yang dilakukan di Brazil pada 111 pasien infeksi HIV yang mengalami anemia penyakit kronik menunjukkan hasil terdapat hubungan antara interferon – γ (IFN – γ) dengan nilai CD4 ($p < 0,0001$). Sebuah penelitian yang dilakukan di Meksiko juga menunjukkan hubungan yang kuat antara hemoglobin dan CD4 ($p = 0,0001$) pada pasien infeksi HIV *naive*^{12,13}

Untuk meningkatkan kualitas dan harapan hidup penderita HIV/AIDS, penanganan anemia sangat penting. Tujuan penanganan anemia adalah untuk meningkatkan dan mempertahankan hemoglobin > 12 g/dL pada laki – laki dan > 11 g/dL pada wanita. Pengawasan terhadap kadar hemoglobin harus dilakukan secara rutin. Evaluasi terhadap penyebab anemia harus dilakukan untuk mengeksklusi penyebab. Penatalaksanaan farmakologi, yaitu dengan *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) memberikan perbaikan secara signifikan pada infeksi HIV. Selain itu epoietin alfa juga dapat diberikan pada anemia akibat infeksi HIV *naive*. Transfusi darah pada anemia berat dapat diberikan jika diperlukan. Suatu penelitian di Ghana tahun 2016 menunjukkan bahwa

pemberiaan HAART pada pasien infeksi HIV yang mengalami anemia menunjukkan nilai hemoglobin, kadar besi feritin dan saturasi transferin yang lebih tinggi dari yang tidak mendapat HAART.^{8,14}

Secara fisiologi, penurunan kadar hemoglobin diikuti dengan peningkatan kadar eritropoietin. Eritropoietin (Epo) menstimulasi pertumbuhan dari *burst forming unit – erytroid* (BFU-E) dan *colony forming unit – erytroid* (CFU-E) dan meningkatkan pelepasan retikulosit ke darah perifer. Banyak kondisi patologis yang dapat mengganggu mekanisme umpan balik. Kadar eritropoietin yang inadkuat banyak dilaporkan pada pasien HIV. Hal ini dilakukan dengan mengeksklusi penyakit ginjal. Penggunaan terapi eritropoietin memiliki efek menguntungkan pada pasien infeksi HIV *naïve* yang mengalami anemia. Hal ini menimbulkan hipotesis bahwa anemia pada infeksi HIV dapat menyebabkan hipoeritropoietinemia relatif. Walaupun mekanisme patofisiologi tersebut belum dapat dipahami secara jelas, sitokin pro inflamasi seperti TNF – α dan IL - 1β dapat memicu penurunan sintesis eritropoietin di ginjal.^{15,16}

Studi yang dilakukan Camacho dkk (1992) di Spanyol meneliti untuk mengkonfirmasi respon Epo pada pasien infeksi HIV dengan anemia dan non HIV dengan anemia defisiensi besi. Didapat hasil terdapat perbedaan bermakna kadar Epo antara pasien infeksi HIV dengan anemia dan non HIV dengan anemia defisiensi besi ($P < 0,001$). Hal ini menunjukkan Epo gagal meningkat sesuai proporsi pada infeksi HIV dengan anemia. Uji korelasi antara hemoglobin dan Epo pada pasien infeksi HIV dengan anemia memiliki nilai korelasi sedang ($r = - 5,20$). Begitu juga dengan studi yang dilakukan Salome dkk (2002) di Brazil

didapat hasil perbedaan bermakna antara kadar Epo dan hemoglobin pada pasien infeksi HIV dengan anemia dan tanpa anemia ($p = 0,0035$, $r = -0,6353$).^{17,18,19}

Studi yang dilakukan Olu-Taiwo dkk (2016) di Nigeria meneliti tentang respon Epo pada anemia akibat infeksi HIV. Hasil yang didapat adalah terdapat perbedaan bermakna jumlah CD4 dan Epo antara pasien infeksi HIV dengan anemia dan pasien infeksi HIV tanpa anemia ($P < 0,0009$ dan $P < 0,0001$). Dari hasil penelitian ini mengkonfirmasi interaksi antara kadar hemoglobin dengan Epo dimana peningkatan Epo pada pasien infeksi HIV dengan anemia tidak sebanding dengan pasien non HIV dengan anemia. Pasien non HIV dengan anemia terdapat peningkatan Epo sesuai ekspektasi sedangkan pasien HIV dengan anemia tidak sesuai ekspektasi (respon rasio $< 0,8$). Hal ini menunjukkan terdapat respon Epo yang tidak sesuai pada pasien infeksi HIV dengan anemia.²⁰

Cluster of differentiation – 4 (CD4) merupakan reseptor HIV. Langkah awal siklus replikasi HIV adalah kapsul protein HIV berikatan dengan reseptor utama seluler CD4. CD 4 berperan pada terjadinya replikasi virus dan memicu terjadinya inflamasi dan aktivasi sistem imun yang berdampak pada terjadinya gangguan pada eritropoiesis di sumsum tulang. CD4 merupakan parameter terbaik untuk menilai imunodefisiensi. Jika digunakan bersamaan dengan penilaian klinis, CD4 dapat menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit karena jumlah CD4 menurun lebih dahulu dibandingkan kondisi klinis. Pemantauan CD4 dapat digunakan untuk memulai pemberian ARV atau penggantian obat. Studi yang dilakukan Hasbie (2017), meneliti tentang jumlah CD4 dengan kadar Hb sebelum terapi ARV pada penderita HIV/AIDS di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Hasil

dari studi tersebut terdapat korelasi positif antara jumlah CD4 dengan kadar Hb dengan nilai $r = 0,458$.²¹

Zidovudine adalah obat antiretroviral yang pertama disetujui untuk digunakan pada pasien HIV. Efektivitas obat pada pasien HIV adalah kemampuannya memblokir aksi *reverse transcriptase*, sebuah enzim yang digunakan untuk mereplikasi RNA. Zidovudine merupakan nukleosida analog timidin seperti inhibitor *reverse transcriptase* lainnya, obat ini menghambat replikasi HIV. *Reverse transcriptase* pada HIV merupakan enzim yang berperan mengkode virus untuk konversi RNA menjadi DNA dan berperan pada siklus hidup retrovirus. Enzim ini merupakan target dari agen antiviral. Zidovudine memiliki efek inhibitor yang potensial pada replikasi HIV secara invitro dan telah teruji bermanfaat pada terapi infeksi HIV. Zidovudine sangat bermanfaat dalam memperlambat perkembangan penyakit pada pasien infeksi HIV dan dapat menekan penularan virus dari ibu ke janin.²²

Zidovudine merupakan salah satu dari obat pilihan ARV dalam *highly active antiretroviral therapy* (HAART) bersama dengan analog non-nukleosida dan inhibitor protease. Studi yang dilakukan Scarsi dkk (2015), meneliti tentang efek zidovudine dibanding dengan tenofovir sebagai terapi ARV pada pasien infeksi HIV di Nigeria. Hasil yang diperoleh terdapat perbedaan bermakna jumlah CD4 dan *viral load* antar kedua kelompok ($p < 0,001$) dengan kelompok zidovudine lebih superior dari kelompok tenofovir.^{22,23}

Keterbatasan penggunaan zidovudine adalah adanya toksisitas akibat obat yang diamati pada pasien HIV dalam pengobatan jangka panjang. Efek samping

ini sebagian besar terjadi pada tingkat sel progenitor sumsum tulang, seringkali bermanifestasi sebagai kelainan hematopoietik. Toksisitas eritroid yang terkait dengan zidovudine yang paling umum adalah menyebabkan anemia pada 70% pasien. Zidovudine dapat menurunkan regulasi ekspresi dan fungsi reseptor eritropoetin pada sel eritroid hematopoetik.^{15,16,22}

Reseptor Epo (EpoR) adalah protein asam amino 508 dan merupakan anggota dari superfamili reseptor sitokin. Lokasi gen EpoR pada manusia terletak pada kromosom 19. Progenitor eritroid sumsum tulang adalah sel target utama Epo. Peran EpoR untuk memicu proliferasi dari sel eritroid progenitor dan mencegah terjadinya apoptosis. Selama diferensiasi sel eritroid terjadi peningkatan sensitivitas terhadap Epo karena kehadiran EpoR dengan progenitor CFU-E tahap akhir dan proeritroblas yang memiliki nilai tertinggi ekspresi EpoR (~1.000 reseptor / sel).²⁴

Transduksi sinyal melalui EpoR diprakarsai oleh ikatan ligan, yang dimerisasi dan/atau reorientasi monomer EpoR dalam struktur reseptor dimerik. Pensinyalan EpoR dapat diabaikan pada tahap awal eritropoiesis, termasuk pembentukan BFU-E. Setelah pengikatan Epo, dimer reseptor mengalami perubahan konformasi yang mengaktifkan tiga jalur transduksi sinyal utama (JAK-STAT, PI3K-Akt, Ras-MAPK).²⁴

Epo memiliki dua tempat ikatan ligan untuk EpoR. Satu ligan yang berikatan mengatur interaksi afinitas yang tinggi dengan reseptor, terdiri dari inti hidrofobik yang dikelilingi oleh residu hidrofilik, motif yang telah dirujuk sebagai "*hot-spot*" dalam hal mengarahkan sitokin. Situs ikatan ligan kedua yang

menggunakan sekumpulan residu determinan pada Epo serta EpoR memiliki afinitas sekitar 1000 kali lipat lebih rendah. Dengan demikian model ikatan untuk aktivasi EpoR yang dimediasi ligan berinteraksi terlebih dahulu melalui situs afinitas tinggi dengan satu rantai reseptor dan kemudian melalui interaksi afinitas rendah dengan monomer EpoR kedua. Meskipun kompleks ini asimetri, kedua monomer tampaknya secara fungsional mirip dalam hal mengaktifkan transduksi sinyal. Interaksi transmembran memfasilitasi dimerisasi dan/atau stabilisasi kompleks dimerik EpoR. EpoR pada sel neuronal lebih rendah dari pada sel hematopoietik.^{24,25}

Beberapa studi telah menginvestigasi sinyal transmembran oleh reseptor ligan Epo kompleks, yang mengalami endositosis cepat terkait dengan aktivasi protein kinase C (PKC). Epo telah terbukti mendorong peningkatan ekspresi awal dari *protooncogenes* c-fos dan c-myc, yaitu diikuti dengan peningkatan ekspresi gen globin. Studi lebih lanjut tentang penurunan regulasi reseptor Epo akibat zidovudine dengan menggunakan Epo berlabel 125I telah memperpanjang efek zidovudine pada aktivitas PKC dan ekspresi *protooncogenes* c-myc dan c-fos.^{22,25,26,27}

Telah diidentifikasi adanya suatu molekul non peptidil yang dapat mengaktifasi fungsi EpoR yang dapat digunakan sebagai terapi pada tatalaksana anemia. LG5640 adalah molekul kecil selektif novel EpoR Agonis. Tidak seperti *Erythropoietin Stimulating Agent* (ESA) yang secara selektif mengaktifasi jalur transduksi sinyal EPOR/PI3K/GATA1 yang menghasilkan diferensiasi dan survival dari jalur eritroid, agonis selektif tersebut meningkatkan efikasi sebagian

sampai maksimal dari Epo. Maka dari itu EpoR agonis berpotensi menjadi kandidat dalam penggunaan sebagai terapi anemia.²⁸

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti berkeinginan melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) dan CD4 pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) dan CD4 pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) dan CD4 pada anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine
2. Mengetahui rerata jumlah CD4 pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine
3. Mengetahui perbedaan ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine

4. Mengetahui perbedaan jumlah CD4 pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) dan CD4 pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine
2. Dengan mengetahui perbedaan ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) dan CD4 pada berbagai gradasi anemia akibat infeksi HIV yang mendapat terapi zidovudine, maka dapat dipertimbangkan berupa uji klinis terapi EpoR agonis pada anemia akibat infeksi HIV yang mendapat zidovudine

