

**PERAN POLIMORFISME GEN *MTHFR* C665T DALAM KEJADIAN
ANEMIA MAKROSITIK PADA PENDERITA TERINFEKSI HIV
YANG MENDAPAT TERAPI *ZIDOVUDINE*
Studi Case Control pada Etnis Jawa**

DISERTASI

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran**



**Oleh:
DANIS PERTIWI
T501508015**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN (S3)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
commit to user
2020**

HALAMAN PERSETUJUAN UJIAN TERBUKA DISERTASI

**PERAN POLIMORFISME GEN *MTHFR* C665T DALAM KEJADIAN
ANEMIA MAKROSITIK PADA PENDERITA TERINFEKSI HIV
YANG MENDAPAT TERAPI *Zidovudine*
Studi *Case Control* pada Etnis Jawa**

UJIAN TERBUKA DISERTASI INI TELAH DISETUJUI

TANGGAL 28 NOVEMBER 2019

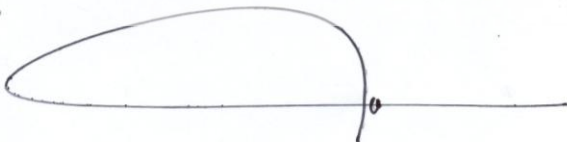
Oleh,

Promotor

Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), FISR, MARS
NIP. 194705211976091001

Ko Promotor I

Ko Promotor II



Prof. Dr. Tri Indah Winarni, dr., M.Si. Med, P.A.
NIP. 196605101997022001



Ari Natalia Probandari, dr., MPH.Ph.D
NIP. 197512212005012001

**Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran (S3)
Pascasarjana UNS**













Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG (K)
NIP. 195303311982021003

commit to user

**PERAN POLIMORFISME GEN *MTHFR* C665T DALAM KEJADIAN
ANEMIA MAKROSITIK PADA PENDERITA TERINFEKSI HIV YANG
MENDAPAT TERAPI *Zidovudine*
Studi *Case Control* pada Etnis Jawa
DISERTASI**

Oleh
DANIS PERTIWI
NIM T501508015

TIM PENGUJI			
No	Nama Terang	Jabatan	TTD
1.	Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, M.S. NIP. 196107171986011001	Ketua Penguji	
2.	Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D. NIP. 196008091986121001	Sekretaris Penguji	
3.	Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG(K) NIP. 195303311982021003	Anggota Penguji	
4.	Dr. Reviono, dr., SpP (K) NIP. 196510302003121001	Anggota Penguji	
5.	Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), FISIR, MARS NIP. 194705211976091001	Anggota Penguji	
6.	Prof. Dr. Tri Indah Winarni, dr., M.Si.Med., P.A. NIP. NIP. 196605101997022001	Anggota Penguji	
7.	Ari Natalia Probandari, dr., MPH., Ph.D NIP. 19751221 200501 2 001	Anggota Penguji	
8.	Dr. Muchlis Achsan Udji, dr., Sp.PD-KPTI, FINASIM NIP. 196303191989031004	Anggota Penguji	
9.	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp.PD- KGH., FINASIM NIP. 19480719 197609 1 001	Anggota Penguji	
10.	Dono Indarto, dr., M.Biotech.St, PhD., AIFM NIP. 196701041996011001	Anggota Penguji	

Telah dipertahankan di hadapan penguji
Pada Ujian Terbuka Promosi Doktor Universitas Sebelas Maret dan dinyatakan telah
memenuhi syarat pada tanggal 7 januari 2020



Mengetahui,
Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta


Prof. Dr. Jamal Wiwoho.,SH.,M. Hum
NIP. 196111981987021001

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Disertasi yang berjudul “Peran Polimorfisme Gen *MTHFR* C665T dalam Kejadian Anemia Makrositik pada Penderita Terinfeksi HIV yang Mendapat Terapi *Zidovudine* : Studi *Case Control* pada Etnis Jawa” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah disertasi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiaris, maka saya bersedia menerima sanksi, baik disertasi beserta gelar doktor saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi disertasi pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan Pascasarjana UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Januari 2020

Mahasiswa,



Danis Pertiwi

T501508015

PERAN POLIMORFISME GEN *MTHFR* C665T DALAM KEJADIAN
ANEMIA MAKROSITIK PADA PENDERITA TERINFEKSI HIV
YANG MENDAPAT TERAPI *Zidovudine*
(STUDI CASE CONTROL PADA ETNIS JAWA)

DANIS PERTIWI
T501508015

ABSTRAK

Latar Belakang: Anemia makrositik merupakan anemia yang paling banyak ditemukan pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat *zidovudine* dan berhubungan erat dengan defisiensi folat dan vitamin B12. Enzim *methylen-tetrahydrofolate-reductase* (*MTHFR*) berperan penting dalam transmetilasi homosistein menjadi metionin dalam sintesis DNA. Homosisteinemia ($>10 \mu\text{mol/L}$) menunjukkan defisiensi folat dan vitamin B12, sedangkan peningkatan kadar *methylmalonic acid* (MMA) merupakan parameter spesifik pada defisiensi vitamin B12. Polimorfisme *MTHFR* C665T dapat menurunkan aktivitas enzim *MTHFR* yang mengakibatkan homosisteinemia. Kajian tentang peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV etnis Jawa yang mendapat *zidovudine* sejauh ini belum pernah dilakukan.

Metode: Desain penelitian ini adalah *unmatched case control*. Subjek penelitian merupakan penderita terinfeksi HIV dewasa, etnis Jawa dan menggunakan *zidovudine* ≥ 4 minggu. Sebanyak 232 orang dibagi menjadi kelompok kasus (anemia makrositik) dan kelompok kontrol (tidak anemia). Uji *Chi square*, Mann Whitney U dan *Fischer Exact* digunakan untuk menganalisis hubungan 2 variabel. Analisis regresi logistik ganda digunakan untuk mencari faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik dengan $p < 0,05$.

Hasil: Polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak berperan dalam kejadian anemia makrositik (OR=1,31; $p=0,453$), peningkatan kadar homosistein $>10 \mu\text{mol}$ (OR=1,0; $p=1,000$), peningkatan kadar MMA $>24,8 \text{ ng/mL}$ (OR=2,93; $p=0,276$). Kadar homosistein $>10 \mu\text{mol/L}$ (OR=0,33; 95% CI=0,18-0,62; $p<0,001$) dan pemakaian *zidovudine* >6 bulan (OR=0,19; 95% CI=0,06-0,58; $p=0,004$) berperan sebagai faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik, sedangkan kadar MMA $>24,8 \text{ ng/mL}$ (OR=0,33; 95% CI=0,03-3,20; $p=0,622$) tidak berperan dalam kejadian anemia makrositik. Kelompok usia 40-49 tahun (OR=3,13; 95% CI=1,06-9,22; $p=0,038$), kelompok usia 50-59 tahun (OR=6,07; 95% CI=1,86-19,77; $p=0,003$) serta tingkat pendidikan rendah (OR=2,78; 95% CI=1,47-5,23; $p=0,002$) merupakan faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik.

Kesimpulan: Polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV etnis Jawa yang mendapat terapi *zidovudine*.

Kata kunci: Polimorfisme, *MTHFR*, anemia makrositik, HIV, *zidovudine*

ROLE OF MTHFR C665T POLYMORPHISM ON MACROCYTIC ANEMIA
IN HIV-INFECTED PATIENTS WHO RECEIVED Zidovudine
(CASE CONTROL STUDY AMONG JAVANESE ETHNIC GROUP)

DANIS PERTIWI
T501508015

ABSTRACT

Background: Macrocytic anemia is the most common anemia in HIV-infected patients who received zidovudine, closely related to folate and vitamin B12 deficiencies. MTHFR (methylene-tetra-hydrofolate-reductase) plays an important role in the transmethylation of homocysteine to methionine and is related to DNA synthesis. Homocysteinemia ($>10 \mu\text{mol/L}$) indicates folate and vitamin B12 deficiencies. Increased MMA levels are the most specific parameter for vitamin B12 deficiency. *MTHFR* C665T polymorphism decreases the activity of MTHFR which results in homocysteinemia. The study of the role of the *MTHFR* C665T polymorphism on macrocytic anemia in Javanese HIV-infected patients who received zidovudine so far has never been done.

Method: The design of this study was unmatched case control. Adult Javanese HIV-infected patients, using zidovudine ≥ 4 weeks were the subjects of the study. A sample of 232 people were divided into case groups (macrocytic anemia) and control groups (no anemia). Bivariate correlation were evaluated using Chi square, Mann Whitney U and Fischer Exact tests and multiple logistic regression was used to determine the risk factors for macrocytic anemia.

Results: *MTHFR* C665T polymorphism did not contribute to the incidence of macrocytic anemia (OR=1.31; $p=0.453$), increased homocysteine levels $>10 \mu\text{mol/mL}$ (OR=1.0; $p=1.000$), and increased levels of MMA $>24.8 \text{ ng/mL}$ (OR=2.93; $p=0.276$) in Javanese HIV-infected patients who received zidovudine. Homocysteine levels $>10 \mu\text{mol/mL}$ (OR=0.33; 95% CI=0.18-0.62; $p<0.001$) and length of zidovudine consumption >6 months (OR=0.19; 95% CI=0.06-0.58; $p=0.004$) act as protective factors of macrocytic anemia, while MMA levels $>24.8 \text{ ng/mL}$ (OR=0.33; 95% CI=0.03-3.20; $p=0.622$) did not play a role in the incidence of macrocytic anemia. The age groups 40-49 years (OR=3.13; 95% CI=1.06-9.22; $p=0.038$), 50-59 years (OR=6.07; 95% CI=1.86-19.77; $p=0.003$) and low education level (OR=2.78; 95% CI=1.47-5.23; $p=0.002$) were risk factors of macrocytic anemia.

Conclusion: *MTHFR* C665T polymorphism did not contribute to the incidence of macrocytic anemia in Javanese HIV-infected patients who received zidovudine.

commit to user

Keywords: Polymorphism, MTHFR, macrocytic anemia, HIV, zidovudine

RINGKASAN DISERTASI

**PERAN POLIMORFISME GEN *MTHFR* C665T DALAM KEJADIAN
ANEMIA MAKROSITIK PADA PENDERITA TERINFEKSI HIV
YANG MENDAPAT TERAPI *Zidovudine*
(STUDI CASE CONTROL PADA ETNIS JAWA)**

Danis Pertiwi

T501508015

Infeksi HIV merupakan salah satu tantangan kesehatan masyarakat dunia. Jawa Tengah termasuk lima besar provinsi dengan kasus HIV terbanyak di Indonesia dengan jumlah kumulatif kasus sebesar 27.629 orang (sampai Desember 2018) dibandingkan angka nasional 327.282 orang (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit., 2019). Prevalensi anemia pada infeksi HIV berkisar 11,7%-92% (Geletaw et al., 2017). Patogenesis anemia pada infeksi HIV berhubungan dengan turunnya konsentrasi eritropoietin, infeksi oportunistik dan terapi *zidovudine* (Masaisa et al., 2011). Rejimen *antiretroviral therapy* yang digunakan di Indonesia mayoritas (96,9%) adalah rejimen orisinal lini pertama yang mengandung *zidovudine* (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit 2019). Proporsi penderita terinfeksi HIV dengan anemia cukup tinggi setelah 6 bulan terapi (Assefa et al., 2015). Sebagian besar (57,1%) anemia pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat *zidovudine* adalah anemia makrositik (Wahyuwibowo et al., 2017). Anemia makrositik berhubungan erat dengan defisiensi vitamin B12 dan folat (Mahajan & Aundhakar 2015; Hoffbrand & Moss 2016). Polimorfisme *MTHFR* merupakan salah satu faktor genetik yang berhubungan dengan kadar folat dan vitamin B12 (Ni et al., 2017; Haloi & Das 2014). Polimorfisme *MTHFR* C665T menyebabkan termolabilitas yang mengakibatkan penurunan 50% aktivitas enzim *MTHFR* (Micheal et al., 2009) yang berdampak pada meningkatnya kadar serum homosistein (Pramukarso et al., 2015). Peningkatan kadar MMA merupakan petanda yang spesifik untuk defisiensi vitamin B12 (Carmel., 2014).

Penelitian ini bertujuan membuktikan dan menganalisis peran polimorfisme *MTHFR* C665T dalam kejadian anemia makrositik, peningkatan kadar homosistein $>10 \mu\text{mol/mL}$, dan peningkatan kadar MMA $>24,8 \text{ ng/mL}$. Selain itu, untuk membuktikan dan menganalisis peran kadar homosistein dan kadar MMA dalam kejadian anemia makrositik, serta lama pemakaian *zidovudine* dalam kejadian anemia makrositik. Penelitian ini juga mencari faktor risiko yang berperan dalam kejadian anemia makrositik penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.

Penelitian ini menggunakan desain *unmatched case control*. Subjek penelitian adalah penderita terinfeksi HIV dewasa, etnis Jawa, telah menggunakan *zidovudine* ≥ 4 minggu. Sebanyak 232 subjek dibagi menjadi kelompok kasus (anemia makrositik) dan kelompok kontrol (tidak anemia). Hubungan bivariat dianalisis dengan uji *Chi square*, Mann Whitney U dan *Fischer Exact*. Faktor

risiko yang berperan dalam kejadian anemia makrositik dianalisis menggunakan uji multivariat dengan regresi logistik ganda.

Pada penelitian ini didapatkan 60 (25,9%) subjek memiliki polimorfisme gen *MTHFR* C665T, 33 (28,4%) subjek pada kelompok kasus dan 27 (23,3%) pada kelompok kontrol. Polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak berperan sebagai faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine* karena polimorfisme gen *MTHFR* C665T saja tidak berkontribusi kuat pada peningkatan risiko anemia makrositik. Faktor genetik lain dan faktor non genetik (status folat, status riboflavin, efek pengobatan, dan usia) dapat memodifikasi risiko adanya polimorfisme gen *MTHFR* C665T pada individu (Ueland & Rozen., 2005; Yang et al., 2013). *MTHFR* berinteraksi dengan protein-protein lain seperti *methionine synthase* (MS)/*5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyl transferase* (MTR) dan *methylenetetrahydrofolate dehydrogenase* (MTHFD1) yang juga terlibat pada jalur metabolisme homosistein (Rahimi et al., 2019; Blom & Smulders., 2011). Penelitian terdahulu mendapatkan bahwa polimorfisme *MTHFR* C665T tidak berhubungan signifikan dengan anemia, namun polimorfisme *MTHFR* C665T berhubungan signifikan dengan defisiensi folat dan vitamin B12. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik (polimorfisme *MTHFR* C665T) tidak berkontribusi kuat terhadap risiko terjadinya anemia (Sukla et al., 2014).

Polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak berperan dalam peningkatan kadar homosistein >10 µmol/L. Hal ini dimungkinkan karena jalur metabolisme homosistein yang kompleks (Rai., 2015). Pada jalur homosistein selain gen *MTHFR* juga melibatkan gen *cystathionine synthase* (CBS), reseptor transkobalamin 2 (TCN2) dan gen *methionine synthase reductase* (MTRR) (Mitchell et al., 2014). Kadar homosistein dapat turun dengan adanya insersi 68 bp gen CBS dan transisi A2756G gen MS, sedangkan transisi C665T gen *MTHFR* dapat meningkatkan kadar homosistein plasma. Faktor penentu genetik kadar homosistein plasma pada orang Asia sangat bervariasi antara lain CBS 844ins68, MS 2756G, *MTHFR* 665T (Yakub et al., 2012). Polimorfisme gen CBS C699T, T1080C, dan kelainan genetik pada enzim *MTHFR* serta enzim *methionine synthase* (MS) mempengaruhi metabolisme homosistein. Selain faktor genetik, metabolisme tersebut juga dipengaruhi oleh faktor lain seperti diet, usia dan lingkungan (Mitchell et al., 2014). Polimorfisme gen *MTHFR* C665T dengan genotip TT pada penelitian ini proporsinya sangat kecil (2,6% total subjek penelitian) sehingga analisis statistik kurang memadai untuk menilai adanya peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam peningkatan kadar homosistein (Mischoulon et al., 2012).

Polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak berperan dalam peningkatan kadar MMA >24,8 ng/mL pada penelitian ini. Jumlah subjek penelitian dengan kadar MMA >24,8 ng/mL proporsinya sangat kecil (1,7% dari total subjek penelitian) sehingga analisis statistik kurang memadai untuk menilai peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam peningkatan kadar MMA >24,8 ng/mL. Sampai saat ini peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T masih kontroversial karena hal-hal yang mempengaruhi polimorfisme sangat multifaktorial (Ueland & Rozen., 2005). Yasar et al (2012) mendapatkan polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak

berhubungan signifikan dengan kadar vitamin B12, kadar folat dan kadar homosistein pada penderita vitiligo.

Pada penelitian ini kadar homosistein $>10 \mu\text{mol/L}$ merupakan faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*. De Larranaga et al. (2003) mendapatkan hubungan erat antara hiperhomosisteinemia dengan defisiensi folat, namun kadar homosistein tidak berhubungan dengan efek samping pemakaian *zidovudine*. Sangat dimungkinkan bahwa anemia makrositik pada subjek penelitian tidak disebabkan oleh defisiensi vitamin B12 dan folat karena berdasar analisis statistik, homosisteinemia merupakan faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik ($\text{OR}=0,33$; $95\% \text{ CI}=0,18-0,62$; $p<0,001$).

Kadar MMA tidak berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV etnis Jawa yang mendapat *zidovudine*. Adanya defisiensi vitamin B12 tidak terbukti baik pada kelompok kontrol maupun kasus yang ditunjukkan dengan rata-rata kadar MMA masih dalam rentang rujukan ($<24,8 \text{ ng/mL}$). Penelitian terdahulu mendapatkan bahwa defisiensi vitamin B12 terbukti membaik dan kadar vitamin B12 baik serum maupun urin meningkat setelah pemberian ARV (Adediran et al., 2016; Semeree et al., 2012; Owiredun., 2012).

Lama pemakaian *zidovudine* >6 bulan berperan sebagai faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*. Pemakaian ARV dapat memperbaiki profil hematologi secara signifikan, yaitu peningkatan kadar Hb dan peningkatan jumlah eritrosit setelah 6 bulan pengobatan. ARV dapat menurunkan kejadian infeksi oportunistik, anemia penyakit kronis, dan meningkatkan status gizi pasien (Geletaw et al. 2017; Enawgaw et al., 2014; Assefa et al., 2015; Gedefaw et al. 2013).

Tingkat pendidikan rendah memiliki risiko 2,78 kali untuk mengalami anemia makrositik dibanding kelompok tingkat pendidikan tinggi pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*. Pasien dengan pendidikan rendah tidak patuh dalam mengonsumsi ARV (Eyassu., 2016). Kepatuhan mengonsumsi ARV sangat penting bagi keberhasilan pengobatan HIV dalam menekan replikasi virus dan menurunkan risiko resistensi obat sehingga morbiditas dan mortalitas dapat dicegah (Ubra., 2012; Mugoh et al., 2016). Pengetahuan tentang kesehatan merupakan salah satu faktor predisposisi yang mempengaruhi perilaku kesehatan seseorang (Notoatmodjo., 2014).

Kelompok usia 40-49 tahun memiliki risiko 3,13 kali dan kelompok usia 50-59 tahun memiliki risiko 6,07 kali dibanding kelompok usia 20-29 tahun untuk mengalami kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*. Assefa et al. (2015) mendapatkan bahwa seiring bertambahnya usia maka terjadi peningkatan risiko 2,4 kali untuk mengalami anemia karena dengan bertambahnya usia, menunjukkan adanya peningkatan resistensi sel induk hematopoietik terhadap eritropoietin (EPO). Kaushansky et al. (2016) mendapatkan bahwa penuaan berhubungan dengan peningkatan sitokin pro inflamasi yang banyak berkontribusi terhadap resistensi EPO. Selain itu, organ timus yang menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan akan berinvolusi sehingga eritropoesis terganggu.

commit to user

SUMMARY OF DISSERTATION

THE ROLE OF *MTHFR* C665T POLYMORPHISM ON MACROCYTIC ANEMIA IN HIV-INFECTED PATIENTS WHO RECEIVED ZIDOVUDINE (CASE CONTROL STUDY AMONG JAVANESE ETHNIC GROUP)

Danis Pertiwi

T501508015

HIV infection is one of the challenges of global public health. Central Java is among the top five provinces with the most HIV cases in Indonesia with the cumulative number of cases was 27,629 people (as of December 2018) compared to the national figure of 327,282 people (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit., 2019). The prevalence of anemia in HIV infection ranges from 11.7% - 92% (Geletaw et al., 2017). The pathogenesis of anemia in HIV infection is associated with erythropoietin concentration, opportunistic infections and zidovudine therapy decrease (Masaisa et al., 2011). The majority of antiretroviral therapy regimens used in Indonesia (96.9%) were first-line original regimens which contain zidovudine (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit., 2019). The proportion of anemia in HIV patients is reported as relatively high after 6 months of therapy (Assefa et al., 2015). Most (57.7%) of anemia in HIV patients who received zidovudine was macrocytic anemia (Wahyuwibowo et al., 2017). Macrocytic anemia was closely related to vitamin B12 and folate deficiency (Mahajan & Aundhakar 2015; Hoffbrand & Moss 2016). *MTHFR* polymorphism is a genetic factor associated with folate and vitamin B12 levels (Ni et al., 2017; Haloi & Das 2014). *MTHFR* polymorphism C665T led to thermolability which results in a 50% reduction in *MTHFR* enzyme activity (Micheal et al., 2009) and increasing homocysteine serum levels (Pramukarso et al., 2015). The increasing of MMA levels are specific markers for vitamin B12 deficiency (Carmel., 2014).

This study aimed to determine the role of *MTHFR* C665T polymorphisms on macrocytic anemia, the role of *MTHFR* C665T polymorphisms on homocysteine levels, and the role of *MTHFR* C665T polymorphisms on MMA levels. In addition, it also aimed to find out the role of homocysteine levels and MMA levels on macrocytic anemia, as well as to comprehend the role of zidovudine consumption length in macrocytic anemia. The study also aimed to identify risk factors of macrocytic anemia of HIV patients who received zidovudine therapy.

The design of this study was unmatched case control. The subjects of the study were adult HIV patients, Javanese ethnic, who received zidovudine at least for 4 weeks. A total of 232 subjects were divided into case group (who suffered from macrocytic anemia) and control group (no anemia). Bivariate correlations of the evaluated variables were analyzed applying Chi square, Mann Whitney U and Fischer Exact tests. Risk factors of macrocytic anemia were analyzed using multivariate tests with multiple logistic regression.

Sixty (25.9%) subjects in this study had *MTHFR* C665T polymorphisms, 33 (28.4%) subjects of the case groups and 27 (23.3%) of the control groups. *MTHFR* C665T polymorphism was not evidenced as risk factor of the incidence of macrocytic anemia in HIV patients receiving zidovudine because the polymorphism of the *MTHFR* C665T alone does not strongly contribute to the increased risk of macrocytic anemia. Other genetic factors and non-genetic factors (folate status, riboflavin status, treatment effects, and age) can modify the risk of *MTHFR* C665T polymorphisms in individuals (Ueland & Rozen., 2005; Yang et al., 2013). *MTHFR* enzyme interacts with other proteins such as methionine synthase (MS) / 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyl transferase (MTR) and methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD1), which are also involved in the homocysteine metabolic pathway (Rahimi et al., 2019; Blom & Smulders, 2011). Previous study reported that *MTHFR* C665T polymorphism was not significantly associated with anemia, on the other hand it was significantly associated with folate deficiency and vitamin B12. This indicates that genetic factors (*MTHFR* C665T polymorphism) do not strongly contribute to the anemia risk (Sukla et al., 2014).

MTHFR C665T polymorphism has no role in increasing homocysteine levels ($> 10 \mu\text{mol/L}$). This is possible, as homocysteine metabolism pathway was complex (Rai., 2015). This pathway also involves the *cystathionine synthase* (*CBS*) gene, *transcobalamin 2 receptor* (*TCN2*) and the *methionine synthase reductase* (*MTRR*) gene in addition to *MTHFR* gene (Mitchell et al., 2014). Homocysteine levels can decrease by the insertion of 68 bp *CBS* gene and A2756G *MS* gene transition, whereas the C665T transition *MTHFR* gene can increase plasma homocysteine levels. Genetic determinants of plasma homocysteine levels of Asian people vary widely including *CBS* 844ins68, *MS* 2756G, *MTHFR* 665T (Yakub et al., 2012). *CBS* C699T, T1080C polymorphisms. Moreover, genetic abnormalities of the *MTHFR* enzyme and methionine synthase (*MS*) affect homocysteine metabolism. In addition to genetic factors, the metabolism is also influenced by other factors such as diet, age and environment (Mitchell et al., 2014). The number of Mutant genotype (TT) of *MTHFR* C665T polymorphism within this study was very small (2.6% of the total study subjects) therefore statistical analysis is inadequate (Mischoulon et al., 2012).

MTHFR C665T polymorphism did not contribute to increasing MMA levels ($> 24.8 \text{ ng / mL}$) in this study. The proportion of subjects with MMA levels $> 24.8 \text{ ng/mL}$ was very small (1.7% of total subjects) accordingly statistical analysis was inadequate to assess the role of *MTHFR* C665T polymorphism on MMA levels. Up to the present, the role of *MTHFR* C665T polymorphism is still controversial because factors that influence polymorphism are very multifactorial (Ueland & Rozen., 2005). Yasar et al (2012) found that the *MTHFR* C665T polymorphism was not significantly related to vitamin B12 levels, folate levels and homocysteine levels in vitiligo patients.

This study reported that homocysteine levels $>10 \mu\text{mol/L}$ were protective factors of macrocytic anemia in HIV patients receiving zidovudine. De Larranaga et al. (2003) found a very strong correlation between hyperhomocysteinemia and folate deficiency, however homocysteine levels were not associated with side

effects of zidovudine consumption. It is likely that macrocytic anemia in study subjects was not resulted by vitamin B12 and folate deficiency as based on statistical analysis result, homocysteinemia was protective factor of macrocytic anemia (OR=0.33; 95% CI=0.18-0.62; $p<0,001$)

MMA levels did not play a role in the incidence of macrocytic anemia in HIV-Javanese ethnic patients receiving zidovudine. The presence of vitamin B12 deficiency was not evidenced either in the control groups or in the case groups indicated by the average MMA levels was within the reference range (<24.8 ng/mL). Previous study reported that vitamin B12 deficiency was revealed to improve, both of serum and urine vitamin B12 levels increased after the administration of ARVs (Adediran et al., 2016; Semeree et al., 2012; Owiredu., 2012).

The length of zidovudine consumption >6 months acts as a protective factor of macrocytic anemia in HIV patients receiving zidovudine therapy. The use of antiretroviral drugs can improve the hematological profile significantly, such as an increase in hemoglobin levels and an increase in the number of erythrocytes after 6 months of treatment. ARVs can reduce the incidence of opportunistic infections, anemia of chronic diseases, and improve the nutritional status of patients (Geletaw et al. 2017; Enawgaw et al., 2014; Assefa et al., 2015; Gedefaw et al. 2013).

Low education level subjects were likely to have a risk of 2.78 times to macrocytic anemia compared to the group of high education level HIV patients who are receiving zidovudine therapy. Patients with low education were found to be not compliant in taking ARVs (Eyassu., 2016). Adherence to taking ARVs is very important for the success of HIV treatment in suppressing viral replication and reducing the risk of drug resistance so that morbidity and mortality can be prevented (Ubra., 2012; Mugoh et al., 2016). Knowledge about health prevention is one of the predisposition factors that influence individual's health behavior (Notoatmodjo., 2014).

The age group of 40-49 years were likely to have a risk of 3.13 times and the age group of 50-59 years were likely to have a risk of 6.07 times compared to the age group of 20-29 years to experience the incidence of macrocytic anemia. Assefa et al. (2015) found that as we get older there was an 2.4 times increased risk for anemia because with increasing of age, there would be an increase of hematopoietic stem cell resistance to erythropoietin (EPO). Kaushansky et al. (2016) reported that aging was associated with an increase in proinflammatory cytokines which greatly contributed to EPO resistance. In addition, the thymus organ which produces various growth factors will evolve which in turn affects distraction of erythropoiesis process.

PRAKATA

Segala puji dan rasa syukur peneliti panjatkan hanya kepada Allah SWT atas segala nikmat, karunia, dan kasih sayangNya, sehingga peneliti dapat menyelesaikan penyusunan disertasi yang berjudul “Peran Polimorfisme Gen *MTHFR* C665T dalam Kejadian Anemia Makrositik pada Penderita Terinfeksi HIV yang Mendapat Terapi *Zidovudine*: Studi *Case Control* pada Etnis Jawa”. Disertasi ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Tidak ada gading yang tak retak, demikian pula peneliti menyadari bahwa dalam penyusunan disertasi ini masih terdapat kekurangan-kekurangan yang perlu diperbaiki. Hal tersebut semata-mata dikarenakan keterbatasan ilmu dan pengetahuan peneliti. Oleh sebab itu, dengan segala kerendahan hati dan rasa hormat, peneliti mengharapkan masukan, koreksi dan saran yang membangun guna melengkapi kekurangan-kekurangan yang ada tersebut.

Dengan telah tersusunnya disertasi ini, peneliti mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pihak-pihak yang telah berkenan memberikan bimbingan, arahan, masukan dan dukungan moril kepada peneliti sehingga disertasi ini tersusun. Peneliti menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

- Yth. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H, M.Hum, selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta;
- Yth. Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D., Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta;
- Yth. Prof. Dr. Agus Kristiyanto, M.Pd. selaku Wakil Direktur I Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta;
- Dr. Reviono, dr., Sp.P(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta;
- Yth. Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG(K), selaku Ketua Program Studi Sains Kedokteran S3 Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta;

- Yth. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp.PD, KGH, FINASIM selaku mantan Ketua Program Studi Sains Kedokteran S3 Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Pakar Dalam;
- Yth. Prof. Dr. Suradi, dr., SpP(K), MARS, FIRS selaku Promotor;
- Yth. Prof. Dr. Tri Indah Winarni, dr., M.Si. Med., P.A.K selaku Ko-Promotor I;
- Yth. Ari Natalia Probandari, dr., MPH, Ph.D selaku Ko-Promotor II;
- Yth. Dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, dr., Sp.PD-KPTI, FINASIM selaku Pakar Luar UNS;
- Yth. Dono Indarto, dr., M.Biotech. St, Ph.D, AIFM selaku Pakar Dalam;
- Seluruh staf pengajar di Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Pascasarjana Universitas Sebelas Maret yang tidak dapat peneliti sebutkan satu persatu;
- Teman-teman seperjuangan mahasiswa Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Pascasarjana Universitas Sebelas Maret angkatan tahun 2015;
- Yth. Dwi Susilowati, dr. M.Kes selaku Direktur RSUD RA Kartini Jepara;
- Yth. Suworo Nurcahyono, dr., M.Kes selaku Direktur RSUD RAA Soewondo Pati;
- Yth. Abdul Aziz Achyar, dr., M.Kes selaku Direktur RSUD dr. Loekmono Hadi Kudus;
- Yth. Deby Armawati, dr., Sp.M selaku Direktur RSUD Sunan Kalijaga Demak;
- Yth. Bambang Pujiyanto, dr., M.Kes selaku Direktur RSUD Dr. R. Soedjati Grobogan;
- Yth. Haris Triyanto, dr. Sp.B selaku Direktur RSUD Dr. H. Soewondo Kendal;
- Yth. Agus Suryanto, dr., Sp. PD-KP, MARS, M.H selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang;
- Yth. Endro Suprayitno, dr., Sp.KJ, M.Si selaku Direktur RSUD Tugurejo Semarang;
- Yth. Yohanes Mada Suprayogi, dr., Sp.PD selaku Direktur RS Panti Wilasa Citarum Semarang;

- Yth. Masyhudi AM, dr., M.Kes selaku Direktur RS Islam Sultan Agung Semarang;
- Yth. Subur Hadi Marhaento, SKM, M.Kes selaku Kepala Balai Kesehatan Masyarakat Wilayah Semarang;
- Yth. Turi Setyowati, dr., selaku Kepala Puskesmas Halmahera Semarang;
- Yth. Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, dr., M.Sc, Ph.D selaku Kepala Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta;
- Yth. Dra. Dewajani Purnomosari, M.Si., Ph.D selaku Pembimbing Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta;
- Seluruh staf dan analis di Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta;
- Yth. Ir. Prabowo Setiyawan, MT. Ph.D selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang;
- Yth. Dr. Setyo Trisnadi, dr., Sp. KF, S.H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang;
- Seluruh teman-teman staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang;
- Seluruh teman-teman staf dan analis di Laboratorium Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang;
- Kedua orang tua, kedua mertua, suami, anak-anak tercinta yang senantiasa menginspirasi, memberi dukungan doa dan semangat, kasih sayang serta pengertian yang tak terbatas selama peneliti menjalani studi lanjut di Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta sejak awal masa perkuliahan hingga tersusunnya disertasi ini;
- Para ODHA yang dengan sukarela menjadi subjek penelitian dan mendukung penelitian disertasi ini

commit to user

- Semua pihak yang telah mendukung dan membantu dengan tulus ikhlas kegiatan yang peneliti jalani dalam rangka penyusunan disertasi ini.

Peneliti menyadari bahwa disertasi ini jauh dari sempurna, namun demikian peneliti berharap semoga karya yang sederhana ini dapat memberikan manfaat bagi pihak-pihak terkait dan bagi perkembangan ilmu.

Surakarta,



Peneliti

DAFTAR ISI

Judul	i
Halaman pengesahan.....	ii
Susunan Tim Penguji	iii
Pernyataan Keaslian dan Persyaratan Publikasi.....	iv
Abstrak	v
<i>Abstract</i>	vi
Ringkasan Disertasi.....	vii
<i>Summary of Dissertation</i>	x
Prakata.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xxv
DAFTAR PUBLIKASI.....	xxvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
1. Ilmu Pengetahuan.....	6
2. Institusi Kesehatan	6
3. Masyarakat	7
BAB II. LANDASAN TEORI.....	8
A. Tinjauan Pustaka	8
1. HIV dan AIDS	8
a. Imunopatogenesis Infeksi HIV.....	10

b. Anemia pada Infeksi HIV	15
2. <i>Zidovudine</i> (AZT)	20
a. Farmakokinetik <i>Zidovudine</i> (AZT)	21
b. Farmakodinamik <i>Zidovudine</i> (AZT)	22
c. <i>Zidovudine</i> (AZT) dan Anemia	23
3. Anemia Makrositik pada Infeksi HIV	26
4. Peran Asam Folat dan Vitamin B12 pada Eritropoiesis	29
5. <i>Methylenetetrahydrofolate reductase</i> (MTHFR)	34
a. Polimorfisme Gen <i>MTHFR</i>	35
b. Polimorfisme Gen <i>MTHFR</i> pada Anemia Makrositik	39
6. Faktor yang mempengaruhi progresivitas infeksi HIV	41
a. Anemia	41
b. Jenis Kelamin	41
c. Indeks Massa Tubuh (IMT)	42
d. Usia	42
B. Kerangka Teori	43
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	47
A. Kerangka Konseptual	47
B. Hipotesis	47
BAB IV. METODE PENELITIAN	49
A. Rancangan Penelitian	49
B. Subjek Penelitian	49
1. Populasi	49
a. Populasi Target	49
b. Populasi Terjangkau	49
2. Subjek	49
a. Kriteria Inklusi Subjek sebagai Kasus	49
b. Kriteria Inklusi Subjek sebagai Kontrol	50
c. Kriteria Eksklusi Subjek	50
d. Teknik Sampling	50
e. Besar Sampel	51

commit to user

C. Variabel Penelitian	52
1. Identifikasi Variabel Penelitian.....	52
a. Variabel Bebas	52
b. Variabel Terikat	52
c. Variabel Perantara	52
d. Variabel <i>Co-variat</i>	52
2. Definisi Operasional Variabel.....	52
D. Bahan, Instrumen, dan Prosedur Pemeriksaan	54
1. Sampel Darah Vena.....	54
2. Sampel DNA.....	54
3. <i>Polymerase Chain Reaction</i>	57
4. Elektroforesis gel 2%	58
5. Digesti RFLP Polimorfisme <i>MTHFR</i> C665T	59
6. Elektroforesis gel 3%	60
7. Identifikasi Genotip <i>MTHFR</i> C665T	62
8. Pemeriksaan Kadar MMA Serum	62
9. Pemeriksaan Kadar Homosistein Serum	63
E. Lokasi dan Waktu Penelitian	65
1. Lokasi Penelitian	65
2. Waktu Penelitian	66
F. Cara Pengambilan/Pengumpulan Data	66
G. Prosedur Pengolahan dan Analisis Data.....	67
H. Etika Penelitian	67
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	68
A. Hasil Penelitian	68
1. Analisis Deskriptif Karakteristik Subjek Penelitian	70
2. Gambaran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subjek Penelitian	72
3. Peran Polimorfisme Gen <i>MTHFR</i> C665T terhadap Kadar Homosistein	77
4. Peran Polimorfisme Gen <i>MTHFR</i> C665T terhadap Kadar MMA	77
5. Analisis Multivariat.....	77
B. Pembahasan	79

commit to user

1. Pendekatan Prinsip Ontologi.....	79
2. Pendekatan Prinsip Epistemologi.....	83
a. Polimorfisme gen <i>MTHFR</i> C665T bukan faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	83
b. Polimorfisme gen <i>MTHFR</i> C665T bukan faktor risiko dalam peningkatan kadar homosistein >10 µmol/mL pada penderita terinfeksi HIV dengan anemia makrositik yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	87
c. Polimorfisme gen <i>MTHFR</i> C665T bukan faktor risiko dalam peningkatan kadar MMA >24,8 ng/mL pada penderita terinfeksi HIV dengan anemia makrositik yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	89
d. Kadar Homosistein >10 µmol/mL merupakan faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	91
e. Kadar MMA >24,8 ng/mL bukan faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	93
f. Lama pemakaian <i>zidovudine</i> >6 bulan merupakan faktor protektif dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	95
g. Kelompok tingkat pendidikan rendah merupakan faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	97
h. Kelompok usia 40-49 tahun dan 50-59 tahun merupakan faktor risiko dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi <i>zidovudine</i>	99
3. Pendekatan Prinsip Aksiologi	102
C. Nilai Kebaruan Penelitian.....	103
D. Keterbatasan Penelitian	104
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	106

A. Simpulan	106
B. Implikasi	106
C. Saran	107
DAFTAR PUSTAKA	108
LAMPIRAN	125



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat anemia berdasar kadar Hb (g/dL).....	16
Tabel 2. Faktor etiologi anemia makrositik	28
Tabel 3. Siklus termal proses PCR pada gen <i>MTHFR</i>	57
Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian	69
Tabel 5. Gambaran hasil pemeriksaan laboratorium pada subjek.....	72
Tabel 6. Distribusi alel pada kelompok kasus dan kelompok kontrol	74
Tabel 7. Peran polimorfisme Gen <i>MTHFR</i> C665T dengan kadar homosistein	77
Tabel 8. Peran polimorfisme Gen <i>MTHFR</i> C665T dengan kadar MMA	77
Tabel 9. Hasil analisis multivariat faktor-faktor risiko anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapatkan <i>zidovudine</i>	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Siklus hidup virus HIV	12
Gambar 2.	Imunopatogenesis infeksi HIV	13
Gambar 3.	<i>Zidovudine</i> , hasil metabolit dan enzim yang diperlukan dalam proses metabolisme	22
Gambar 4.	Efek NRTIs pada mitokondria	23
Gambar 5.	Anemia megaloblastik	27
Gambar 6.	Jalur metabolisme homosistein dan folat	31
Gambar 7.	Reaksi katalisis enzim MTHFR	34
Gambar 8.	Lokus gen <i>MTHFR</i> pada kromosom 1 dan lokasi polimorfisme C665T (rs1801133)	35
Gambar 9.	Struktur genomik <i>MTHFR</i>	36
Gambar 10.	Struktur 3 dimensi enzim MTHFR genotip <i>wild type</i>	37
Gambar 11.	<i>Genotyping</i> gen <i>MTHFR</i> C665T pada gel elektroforesis	38
Gambar 12.	Kerangka teori	43
Gambar 13.	Bagan kerangka konseptual	47
Gambar 14.	Cara pengambilan/pengumpulan data	66
Gambar 15.	Produk PCR-RFLP genotip <i>MTHFR</i> C665T yang didigesti dengan enzim <i>HinF1</i>	74
Gambar 16.	Hasil sekuensing DNA polimorfisme gen <i>MTHFR</i> C665T	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearance</i>	125
Lampiran 2.	Izin Penelitian dari Rumah Sakit.....	126
Lampiran 3.	Surat Keterangan Selesai Penelitian dari Rumah Sakit.....	135
Lampiran 4.	<i>Informed Consent</i>	144
Lampiran 5.	Hasil Hematologi	147
Lampiran 6.	Hasil Pemeriksaan Polimorfisme	150
Lampiran 7.	Hasil Pemeriksaan MMA	155
Lampiran 8.	Hasil Pemeriksaan Homosistein.....	159
Lampiran 9.	Surat Keterangan Selesai Penelitian dari Laboratorium	163
Lampiran 10.	SPSS Hasil Penelitian	164
Lampiran 11.	Foto Kegiatan	182
Lampiran 12.	LOA Proceeding, Sertifikat <i>Oral Presenter</i> , dan Abstrak	185
Lampiran 13.	LOA Publikasi dan Naskah Publikasi	187

DAFTAR SINGKATAN

5 MTHF	=	<i>5-Methyltetrahydrofolate</i>
8-oxodG	=	<i>8-Hydroxydeoxyguanosine</i>
Ado B12	=	<i>Adenosin B12</i>
Ado Hcy	=	<i>Adenosin Homocysteine</i>
ART	=	<i>Anti Retroviral Therapy</i>
ARV	=	<i>Anti Retroviral</i>
AZT	=	<i>Azidotimidin/zidovudine</i>
AZT-DP	=	<i>Azidotimidin difosfat</i>
AZT-MP	=	<i>Azidotimidin monofosfat</i>
AZT-TP	=	<i>Azidotimidin trifosfat</i>
CBS	=	<i>Cystathionine-β Synthase</i>
CD	=	<i>Cluster of differentiation</i>
CRP	=	<i>C Reactive Protein</i>
DNA	=	<i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
DNA-pol	=	<i>DNA polimerase</i>
ELISA	=	<i>Enzyme-Linked Immunosorbant Assay</i>
EPO	=	<i>Erythropoietine</i>
ERK	=	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FAD	=	<i>Flavin adenosine dinucleotide</i>
GALT	=	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
Hb	=	<i>Hemoglobin</i>
Hcy	=	<i>Homosistein</i>
HIV	=	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IF	=	<i>Intrinsic Factor</i>
IFN- γ	=	<i>Interferon Gamma</i>
IL	=	<i>Interleukin</i>
IMT	=	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
JNK	=	<i>c-Jun amino-terminal kinase</i>
KEPK	=	<i>Komisi Etik Penelitian Kedokteran</i>

MCV	=	<i>Mean corpuscular volume</i>
MMA	=	<i>Methylmalonic acid</i>
MS	=	<i>Methionine Syntase</i>
mtDNA	=	<i>Mitochondrial DNA</i>
MTHF	=	<i>Methylen Tetra Hydro Folate</i>
MTHFD1	=	<i>Methylen Tetra Hydro Folate Dehydrogenase 1</i>
MTHFR	=	<i>Methylen tetra hydro folate reductase</i>
MTR	=	<i>5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase</i>
MTRR	=	<i>5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase Reductase</i>
NADPH	=	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
ODHA	=	<i>Orang dengan HIV/AIDS</i>
OR	=	<i>Odds Ratio</i>
PCR	=	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PKC	=	<i>Protein kinase C</i>
RCD	=	<i>Receptor cluster of differentiation</i>
RDW	=	<i>Red Distribution Weidth</i>
RFLP	=	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
ROS	=	<i>Reactive oxygen species</i>
SHMT	=	<i>Serine Hydroxy Methyl Transferase</i>
SNPs	=	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
TCN2	=	<i>Transcobalamin 2</i>
TCR	=	<i>T-cell receptor</i>
Th	=	<i>T helper</i>
THF	=	<i>Tetra Hydro Folate</i>
TNF- α	=	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
WHO	=	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR PUBLIKASI

Pertiwi D, Suradi, Winarni TI, Probandari AN (2019). Abstract: Zidovudine consumption and its association with anemia in people living with HIV/AIDS in Semarang, Central Java. Solo, Indonesia, *The 5th ICPH 2019*, Proceeding, pp:312.

Pertiwi D, Suradi, Winarni TI, Probandari AN (2020). The length of AZT consumption and homocysteine levels are protective factors of macrocytic anemia among adult HIV-infected patient : A case-control study in Central Java Province, Indonesia. Will be published in *Bangladesh Journal of Medical Sciences*. (In press).

