

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan salah satu tantangan kesehatan masyarakat dunia. Angka orang dengan HIV/*acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) (ODHA) terus meningkat sejak 2010. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) melaporkan 36,9 juta penduduk dunia merupakan ODHA. Terdapat 5,2 juta ODHA di benua Asia, dan 3,6 juta ODHA di benua Eropa (UNAIDS., 2018). Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kemenkes Republik Indonesia melaporkan bahwa penyebaran infeksi HIV sudah mencapai 460 kota/kabupaten di seluruh Indonesia. Jawa Tengah termasuk dalam lima besar provinsi dengan kasus HIV terbanyak dengan jumlah kasus kumulatif pada bulan Desember tahun 2018 sebesar 27.629 orang dibandingkan dengan angka nasional yaitu 327.282 orang. Sebagian besar (55,86%) kasus HIV di Indonesia ada di pulau Jawa (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit., 2019).

Prevalensi anemia pada infeksi HIV berkisar 11,7%-92% tergantung pada *stage* penyakit infeksi HIV, umur, jenis kelamin, dan adanya infeksi oportunistik (Geletaw *et al.*, 2017). Penatalaksanaan terhadap anemia dapat menurunkan angka kematian pada penderita terinfeksi HIV (Alamdo *et al.*, 2015). Penyebab anemia pada penderita terinfeksi HIV diduga multifaktorial (Assefa *et al.*, 2015). HIV memiliki tropisme pada limfosit T CD4 (Abbas *et al.*, 2017). Sel *T helper* CD4 berperan mensekresi sitokin sebagai respon imun terhadap infeksi HIV. Meningkatnya respon sitokin dapat mempengaruhi proses hematopoiesis termasuk eritropoiesis (Mugwe *et al.*, 2016). Patogenesis anemia pada infeksi HIV juga berhubungan dengan turunnya konsentrasi eritropoietin, infeksi oportunistik dan penggunaan terapi *zidovudine* (AZT) (Masaisa *et al.*, 2011).

Jumlah ODHA di Indonesia yang menerima *antiretroviral therapy* (ART) sampai dengan bulan Desember 2018 yaitu 108.479 orang. Rejimen *commit to user*

yang dipakai mayoritas adalah rejimen orisinal lini pertama yang mengandung *zidovudine* yaitu sebesar 96,9% (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit., 2019). Pemberian ARV diketahui telah memberikan sumbangan terhadap penurunan morbiditas dan mortalitas pada penderita terinfeksi HIV (Kumarasamy *et al.*, 2011), namun demikian masih didapatkan anemia yang paling sering muncul setelah 4-12 minggu terapi (Kiragga *et al.*, 2010). Penelitian lain menyebutkan bahwa anemia cukup tinggi setelah 6 bulan inisiasi terapi *zidovudine* (Assefa *et al.*, 2015), tetapi Enawgaw *et al* (2014) mendapatkan bahwa penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi ARV meningkat jumlah eritrositnya dalam waktu 6 bulan sejak dimulainya pengobatan. Sebagian besar (57,1%) anemia pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat *zidovudine* adalah anemia makrositik (Wahyuwibowo *et al.*, 2017). Secara umum anemia dibedakan menjadi anemia makrositik, anemia normositik (dapat terjadi pada penyakit kronis, perdarahan, hemolitik), dan anemia mikrositik yang utamanya disebabkan defisiensi Fe (Hoffbrand & Moss., 2016).

Azido thymidine (AZT) atau *zidovudine* merupakan *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTIs) yang menjadi pilihan utama dan direkomendasikan WHO pada terapi AIDS sejak tahun 1990 (Parkes-Ratanshi *et al.*, 2015). Terapi *zidovudine* jangka lama dilaporkan berhubungan dengan anemia (Meidani *et al.*, 2012; Sharma., 2010). *Zidovudine* berperan sebagai analog timidin yang dapat mengganggu sintesis DNA serta menginduksi anemia makrositik (Barik., 2016). Akumulasi *zidovudine* pada sel akan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler. Stress oksidatif seluler yang diinduksi oleh *zidovudine* dapat menyebabkan toksisitas mitokondria. Disfungsi mitondria merupakan salah satu efek samping penggunaan *zidovudine* jangka panjang (Deavall *et al.*, 2012). DNA mitokondria (mtDNA) lebih sensitif terhadap stress oksidatif daripada DNA inti. Radikal bebas akibat paparan zat kimia menyebabkan kerusakan basa pada DNA dan meningkatkan prevalensi mutasi transversasi spontan GC-AT.

Kerusakan DNA tersebut dapat memicu proses apoptosis dan kerusakan sel, termasuk eritrosit (Cheng *et al.*, 2013).

Anemia makrositik berhubungan erat dengan defisiensi vitamin B12 dan folat (Mahajan & Aundhakar., 2015; Hoffbrand & Moss., 2016). *Mean Corpuscular Volume* (MCV) >96 fL menandakan adanya makrositosis (Obirikorang *et al.*, 2016). Polimorfisme *metilen-tetra-hidrofolat-reduktase* (*MTHFR*) merupakan salah satu faktor genetik yang berhubungan dengan kadar folat dan vitamin B12 (Ni *et al.*, 2017; Haloi & Das., 2014). Polimorfisme gen *MTHFR* yang berhubungan dengan penurunan aktivitas enzim *MTHFR* adalah polimorfisme C665T yang sebelumnya dikenal sebagai polimorfisme C677T (Smolkin & Perrota., 2017; Dean, L., 2016; Ravel *et al.*, 2009). Prevalensi polimorfisme gen *MTHFR* C665T pada variasi genetik berkisar 24%-53%. Polimorfisme gen *MTHFR* C665T berbeda-beda tergantung etnis dan geografi (Rajagopalan *et al.*, 2012). Polimorfisme gen *MTHFR* C665T menyebabkan termolabilitas yang mengakibatkan penurunan 50% aktivitas enzim *MTHFR* (Micheal *et al.*, 2009). Yang *et al* (2013) mendapatkan frekuensi polimorfisme gen *MTHFR* C665T lebih banyak dibanding polimorfisme gen *MTHFR* A1286C di Cina.

Enzim *MTHFR* menggunakan kofaktor vitamin B12 untuk mengubah *5,10-methylene-tetrahydrofolate* menjadi *5-methyltetrahydrofolate*. Reaksi ini menjadi kosubstrat terhadap perubahan homosistein menjadi metionin melalui jalur transmetilasi (Green., 2011). Penurunan aktivitas enzim *MTHFR* berdampak pada meningkatnya kadar homosistein plasma (Hcy) yang disebut hiperhomosisteinemia (Pramukarso *et al.*, 2015). Hiperhomosisteinemia dipengaruhi oleh status nutrisi dan genetik. Tingginya kadar homosistein berhubungan dengan defisiensi folat dan polimorfisme gen *MTHFR* C665T. Hiperhomosistein menunjukkan adanya defisiensi folat dan vitamin B12. Peningkatan kadar *methylmalonic acid* (MMA) merupakan parameter yang lebih spesifik terhadap defisiensi vitamin B12. Reaksi isomerisasi MMA menjadi *succinil-CoA* memerlukan kofaktor vitamin B12 dalam bentuk *adenosylcobalamin*. Kadar vitamin B12 dan folat yang seimbang diperlukan

untuk diferensiasi sel darah merah (Carmel., 2014). Kategori homosisteinemia pada penelitian ini menggunakan nilai *cut off* $>10 \mu\text{mol/L}$ (Fenech., 2012; Guo *et al.*, 2015), sedangkan kategori peningkatan kadar MMA menggunakan nilai *cut off* $24,8 \text{ ng/mL}$ (Jeruszka-bielak *et al.*, 2017).

Penelitian mengenai peran faktor genetik pada anemia penderita terinfeksi HIV khususnya peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat *zidovudine* sampai saat ini belum pernah dilakukan. Genetik dapat menjadi faktor risiko yang mempengaruhi tingkat keparahan suatu penyakit. Populasi penelitian ini adalah etnis Jawa yang merupakan etnis dominan di Indonesia, yaitu 40,22% dari total penduduk Indonesia (Pitoyo, A.J. & Triwahyudi, H., 2017). Penelitian dilakukan di Jawa Tengah yang mayoritas (97,96%) penduduknya adalah etnis Jawa (Pitoyo, A.J. & Triwahyudi, H., 2017). Jumlah penderita terinfeksi HIV/AIDS terbanyak di Jawa Tengah adalah di Kota Semarang (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit., 2019). Fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes) yang dipilih untuk penelitian ini selain fasyankes-fasyankes di kota Semarang adalah fasyankes yang berada di jalur Pantura Jawa Tengah karena jalur Pantura merupakan jalur ekonomi Pulau Jawa, yang mana arus transportasi dan mobilitasnya tinggi, sehingga menjadikan wilayah tersebut sangat berpotensi pada penyebaran HIV/AIDS (Maslikhah *et al.*, 2018). Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi pertimbangan *primary prevention* dan menjadi terobosan penatalaksanaan anemia pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah polimorfisme gen *MTHFR* C665T berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*?
2. Apakah polimorfisme gen *MTHFR* C665T berperan dalam peningkatan kadar homosistein $>10 \mu\text{mol/L}$ pada penderita terinfeksi HIV dengan anemia makrositik yang mendapat terapi *zidovudine*?

3. Apakah polimorfisme gen *MTHFR* C665T berperan dalam peningkatan kadar MMA >24,8 ng/mL pada penderita terinfeksi HIV dengan anemia makrositik yang mendapat terapi *zidovudine*?
4. Apakah kadar homosistein >10 $\mu\text{mol/L}$ berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*?
5. Apakah kadar MMA >24,8 ng/mL berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*?
6. Apakah lama pemakaian *zidovudine* >6 bulan berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*?
7. Apakah faktor-faktor risiko yang berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Membuktikan dan menganalisis peran faktor risiko yang meliputi polimorfisme gen *MTHFR* C655T, kadar homosistein, kadar MMA, lama pemakaian *zidovudine* dan faktor risiko lain dalam kejadian anemia makrositik penderita terinfeksi HIV.

2. Tujuan Khusus

- a. Membuktikan dan menganalisis peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam kejadian anemia makrositik penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.
- b. Membuktikan dan menganalisis peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam peningkatan kadar homosistein >10 $\mu\text{mol/L}$ pada penderita terinfeksi HIV dengan anemia makrositik yang mendapat terapi *zidovudine*.
- c. Membuktikan dan menganalisis peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam peningkatan kadar MMA >24,8 ng/mL pada penderita terinfeksi HIV dengan anemia makrositik yang mendapat terapi *zidovudine*.

- d. Membuktikan dan menganalisis peran kadar homosistein $>10 \mu\text{mol/L}$ dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.
- e. Membuktikan dan menganalisis peran peningkatan kadar MMA $>24,8 \text{ ng/mL}$ dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.
- f. Membuktikan dan menganalisis peran lama pemakaian *zidovudine* >6 bulan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.
- g. Menganalisis faktor-faktor risiko yang berperan dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV yang mendapat terapi *zidovudine*.

D. Manfaat Penelitian

1. Ilmu Pengetahuan

- a. Memberikan sumbangan ilmu tentang peran polimorfisme gen *MTHFR* C665T dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV etnis Jawa yang mendapat terapi *zidovudine*.
- b. Sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya tentang pengobatan infeksi HIV dengan *zidovudine*.
- c. Sebagai bahan pertimbangan pada pengobatan infeksi HIV dengan *zidovudine* yang mana lama pemakaian *zidovudine* >6 bulan merupakan faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV.

2. Institusi Kesehatan

- a. Memberikan data bahwa persentase kejadian anemia pada penderita terinfeksi HIV etnis Jawa yang mendapat terapi *zidovudine* cukup tinggi, yaitu 29,4% dan mayoritas (78,4%) jenis anemianya adalah anemia makrositik.
- b. Memberikan informasi bahwa polimorfisme gen *MTHFR* C665T tidak berperan dalam kejadian anemia makrositik dan lama pemakaian

zidovudine >6 bulan merupakan faktor proteksi dalam kejadian anemia makrositik pada penderita terinfeksi HIV etnis Jawa.

3. Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat khususnya penderita terinfeksi HIV agar lebih memperhatikan kemungkinan timbulnya gejala anemia seperti lemas, cepat lelah, sering pusing, kulit pucat, napas pendek, dingin di tangan dan kaki setelah penggunaan *zidovudine* khususnya pada 6 bulan pertama pengobatan.

