

**TESIS**  
**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI**  
**ABNORMALITAS HEMATOLOGI PASIEN INFEKSI**  
***HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) DI RUMAH***  
**SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*FACTORS AFFECTED HEMATOLOGICAL ABNORMALITY IN HIV*  
*INFECTION PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO*  
*HOSPITAL MAKASSAR*

**Disusun dan diajukan oleh:**

**I NYOMAN YOGI WIRAGUNA**

**C015171004**



**DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**

**2022**

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI  
ABNORMALITAS HEMATOLOGI PASIEN INFEKSI  
HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) DI RUMAH  
SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*FACTORS AFFECTED HEMATOLOGICAL ABNORMALITY IN HIV  
INFECTION PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO  
HOSPITAL MAKASSAR*

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**I NYOMAN YOGI WIRAGUNA**

**C015171004**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ABNORMALITAS HEMATOLOGI PASIEN *INFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)* DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

*FACTORS AFFECTED HEMATOLOGICAL ABNORMALITY IN HIV INFECTION  
PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR*

Disusun dan diajukan oleh :

**I NYOMAN YOGI WIRAGUNA**

Nomor Pokok : C015171004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 05 Juli 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



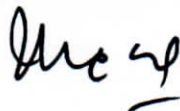
Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp. PD, K-HOM  
NIP. 195212191980111002



Dr. dr. Risna, Sp. PD, K-PTI  
NIP. 197505172008122001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP  
NIP. 197506132008121001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan di bawah ini :

Nama : dr. I Nyoman Yogi Wiraguna

NIM : C015171004

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Faktor-faktor yang mempengaruhi abnormalitas hematologi pasien infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2022

Yang menyatakan,



dr. I Nyoman Yogi Wiraguna

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, MSc.** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Dan juga selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus panutan, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak atas bimbingan, arahan, serta senantiasa mengayomi dan membantu saya dalam menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau

kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD K-GH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD K-GH** dan **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, Sp.P (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam pada masanya dan Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta Pembimbing Akademik saya, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

8. **Dr. dr. Andi Fachruddin Benyamin, Sp.PD K-HOM** dan **Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD K-PTI** selaku Pembimbing Tesis saya yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, mengarahkan, dan membimbing saya mulai dari proses pemilihan judul, pengambilan data, dan pengujian sampel hingga penyelesaian tugas akhir saya. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya untuk jasa kedua pembimbing karya akhir saya.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan memberikan arahan, serta mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD K-GH, Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD K-HOM, Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD K-GH, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM.**
12. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSPKT Prima Sangatta atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: **Pak Udin, Bu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak**

**Yayu**, dan **Pak Razak**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

14. Kepada teman-teman Angkatan Juli 2017 **dr. Febrian J. Gunawan, Sp.PD, dr. Achmad Fausan A. Umar, Sp.PD, dr. R. Dwi Hendradianko, Sp.PD, dr. Refi Yulistian, Sp.PD, dr. Akiko S. Tahir, Sp.PD, dr. Niza Amalya, Sp.PD, dr Ulfa Ansfolorita, dr Idfa Muidah, dr. Roghaya, dr. M. Rifal, dr. Andi Purnamasari, dr. Andhika Kusuma Hamdany, dr. Andika Sulaiman Tunasly, dan dr. Rizal Fahly**. Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan, doa, dan dukungan kalian untuk saya selama menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Tanpa kalian semua, saya tidak dapat melangkah jauh ke depan.
15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, dukungan, jalinan persaudaraan, dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada **dr. Abdul Mubdi** dan **dr. Audrey Suryani Soetjipto**, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
17. Kepada **dr. Febrian Juventianto Gunawan, Sp.PD, dr. Niza Amalya, Sp.PD, dan dr. Rizki Primasari, Sp.PD**, terima kasih atas segala dukungan, bantuan, doa, dan motivasi dalam segala hal sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan spesialis saya.



Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan ungkapan syukur sekaligus terima kasih kepada istri dan anak-anak saya, **dr. Putu Gayatri Pramytha, I Putu Bhanuprakash Arkananta,** dan **Ni Made Valini Maisadipta** yang senantiasa memberikan cinta, kasih sayang, dukungan, kesabaran, pengorbanan, dan selalu mendoakan kelancaran pendidikan saya. Ayah sayang dan selalu berusaha menjadi yang terbaik untuk kalian. Saya juga ingin menyampaikan terima kasih kepada orang tua yang sangat saya sayangi **I Nengah Suaba, BSc. Ni Wayan Kendri, I Komang Suryadi, SE. MM.** dan **dr. Ni Made Wati Astithy, M.Kes,** untuk semua dukungan, bantuan, dan doa kesehatan, keselamatan, kelancaran, dan kesuksesan selama saya menjalani proses pendidikan ini, dan juga kepada saudara-saudara saya **I Putu Yoka Raditya, I Made Yoga Wiranata, I Ketut Yuda Sadewa, I Ketut Yudi Setyoadi, Devrath Salyano Suryadi Putra,** dan **Khrisna Yudhistira Caesario Anggara,** serta segenap keluarga besar atas dukungan moril, serta dengan tulus mendukung, selalu mendoakan, dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juni 2022

I Nyoman Yogi Wiraguna

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
ABSTRAK .....	xvii
BAB.I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang penelitian .....	1
1.2. Rumusan masalah .....	3
1.3. Tujuan penelitian .....	3
1.3.1. Tujuan umum .....	3
1.3.2. Tujuan khusus .....	3
1.4. Manfaat penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat akademik .....	4
1.4.2. Manfaat klinis .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. Pendahuluan .....	5
2.2. Abnormalitas hematologi pada infeksi HIV.....	7
2.3. Patogenesis infeksi HIV .....	8

2.4. Terapi antiretroviral pada infeksi HIV .....	11
2.5. Dampak infeksi HIV pada sumsum tulang .....	12
2.6. Karakteristik pasien dengan manifestasi hematologi akibat infeksi HIV.....	13
2.6.1. Anemia pada infeksi HIV .....	15
2.6.2. Leukopenia pada infeksi HIV .....	19
2.6.3. Limfopenia pada infeksi HIV .....	21
2.6.4. Trombositopenia pada infeksi HIV .....	22
<b>BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>25</b>
3.1. Kerangka teori .....	25
3.2. Kerangka konsep .....	26
3.3. Variabel penelitian .....	26
3.4. Hipotesis penelitian .....	26
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
4.1. Metode penelitian .....	27
4.2. Tempat dan waktu penelitian .....	27
4.2.1. Tempat penelitian .....	27
4.2.2. Waktu penelitian .....	27
4.3. Populasi dan subjek penelitian .....	27
4.4. Jumlah sampel penelitian .....	28
4.5. Metode pengumpulan sampel .....	29
4.6. Izin penelitian dan kelayakan etik .....	29

4.7. Definisi operasional dan kriteria objektif .....	29
4.8. Teknik pengumpulan data .....	34
4.9. Analisa data .....	34
4.10. Alur penelitian .....	35
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
5.1. Karakteristik subjek penelitian .....	36
5.2. Hubungan profil hematologi dengan jumlah CD4 .....	38
5.3. Hubungan jumlah CD4 dengan anemia .....	39
5.4. Hubungan jumlah CD4 dengan leukopenia .....	40
5.5. Hubungan jumlah CD4 dengan limfopenia .....	40
5.6. Hubungan jumlah CD4 dengan trombositopenia .....	41
5.7. Hubungan infeksi oportunistik dengan anemia .....	42
5.8. Hubungan koinfeksi dengan anemia .....	42
5.9. Hubungan infeksi oportunistik dengan limfopenia .....	43
5.10. Hubungan koinfeksi dengan limfopenia .....	44
5.11. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan anemia .....	45
5.12. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan leukopenia .....	46
5.13. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan limfopenia .....	46
5.14. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan trombositopenia ..	47
<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>48</b>
6.1. Gambaran umum sampel penelitian .....	48
6.2. Hubungan jumlah CD4 dengan manifestasi hematologi .....	53
6.3. Hubungan jumlah CD4 dengan anemia .....	54

6.4. Hubungan jumlah CD4 dengan leukopenia .....	55
6.5. Hubungan jumlah CD4 dengan limfopenia .....	56
6.6. Hubungan jumlah CD4 dengan trombositopenia .....	56
6.7. Hubungan infeksi oportunistik dan koinfeksi dengan anemia ....	58
6.8. Hubungan infeksi oportunistik dan koinfeksi dengan limfopenia.	59
6.9. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan manifestasi hematologi	59
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>61</b>
7.1. Ringkasan .....	61
7.2. Kesimpulan .....	62
7.3. Saran .....	62
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>64</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel.1.Karakteristik subjek penelitian .....	37
Tabel 2. Gambaran kadar komponen darah pada kelompok CD4 .....	39
Tabel 3. Hubungan jumlah CD4 dengan anemia .....	40
Tabel 4. Hubungan jumlah CD4 dengan leukopenia .....	40
Tabel 5. Hubungan jumlah CD4 dengan limfopenia .....	41
Tabel 6. Hubungan jumlah CD4 dengan trombositopenia .....	41
Tabel 7. Hubungan infeksi oportunistik dengan anemia .....	42
Tabel 8. Hubungan koinfeksi dengan anemia .....	43
Tabel 9. Hubungan infeksi oportunistik dengan limfopenia .....	44
Tabel 10. Hubungan koinfeksi dengan limfopenia .....	45
Tabel 11. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan anemia .....	45
Tabel 12. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan leukopenia .....	46
Tabel 13. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan limfopenia .....	46
Tabel 14. Hubungan jumlah virus ( <i>viral load</i> ) dengan trombositopenia ..	47

## DAFTAR SINGKATAN

HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	:	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
ARV	:	Antiretroviral
CFR	:	Case Fatality Rate
RS	:	Rumah Sakit
ALC	:	Absolute Lymphocyte Count
CD4	:	Cluster of Differentiation 4
UNAIDS	:	United Nations Programme on HIV/AIDS
CMV	:	CytoMegalo Virus
HAART	:	Highly Active Antiretroviral Therapy
NRTIs	:	Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors
PI	:	Protease Inhibitor
NNRTIs	:	Non-Nucleoside Reverses Transcriptase Inhibitors
TNF- $\alpha$	:	Tumour Necrosis Factor- $\alpha$
IL1	:	Interleukin 1
IL6	:	Interleukin 6
G-CSF	:	Granulocyte Colony-Stimulating Factor

AZT	:	Zidovudin
TLC	:	Total Lymphocyte Count
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
TDF + 3TC + EFV	:	Tenofovir, Lamivudine, dan Efavirenz
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
TORCH	:	Toxoplasmosis, Other Agents, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex
TB	:	Tuberculosis
HBV	:	Hepatitis B Virus
HCV	:	Hepatitis C Virus
IMS	:	Infeksi Menular Seksual
WBC	:	White Blood Cell
RBC	:	Red Blood Cell
HCT	:	Haematocrit
MCV	:	Mean Corpuscular Volume
MCH	:	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	:	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
PCT	:	Plateletcrit



## ABSTRAK

I Nyoman Yogi Wiraguna : FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ABNORMALITAS HEMATOLOGI PASIEN INFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* (HIV) DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR (dibimbing oleh Andi Fachruddin Benyamin dan Risna Halim)

**Latar Belakang** : Infeksi HIV memiliki karakteristik adanya kerusakan progresif dari sistem imun tubuh, yang selanjutnya dapat menimbulkan berbagai infeksi oportunistik dan manifestasi hematologi, dimana kondisi ini semakin serius pada stadium lanjut. Abnormalitas hematologi merupakan manifestasi yang sering ditemukan pada pasien infeksi HIV, dimana beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara jumlah CD4, infeksi oportunistik, dan jumlah virus dengan abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara jumlah CD4, infeksi oportunistik, dan jumlah virus dengan abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV.

**Metode penelitian** : Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dari bulan November 2021 hingga Februari 2022, dan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien infeksi HIV. Uji yang digunakan adalah Uji *Chi-square*, Uji *Mann-Whitney* dan Uji *t-independent* untuk menentukan hubungan antara jumlah CD4, infeksi oportunistik, dan jumlah virus dengan abnormalitas hematologi.

**Hasil penelitian** : Dari sebanyak 83 subjek, anemia didapatkan pada 47% subjek, leukopenia pada 10,8% subjek, limfopenia pada 28,9% subjek, dan trombositopenia pada 9,6% subjek. Terdapat hubungan signifikan antara jumlah CD4 dengan anemia dan limfopenia ( $p < 0,001$ ), serta koinfeksi Infeksi Menular Seksual dengan anemia ( $p = 0,044$ ). Tidak didapatkan hubungan signifikan antara leukopenia dan trombositopenia dengan jumlah CD4 ( $p > 0,05$ ), antara infeksi oportunistik maupun koinfeksi dengan anemia dan limfopenia ( $p > 0,05$ ), dan antara jumlah virus dengan anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan** : Terdapat hubungan signifikan antara jumlah CD4 dengan anemia dan limfopenia, serta koinfeksi Infeksi Menular Seksual dengan anemia.

**Kata kunci** : infeksi HIV, abnormalitas hematologi, jumlah CD4, infeksi oportunistik, jumlah virus.

## **ABSTRACT**

**I Nyoman Yogi Wiraguna** : *FACTORS AFFECTED HEMATOLOGICAL ABNORMALITY IN HIV INFECTION PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR (Supervised by Andi Fachruddin Benyamin and Risna Halim)*

**Introduction** : *Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is characterized by a progressive damage of immune system which results in a number of opportunistic infection and hematological abnormality, that become more severe during the late stages. Hematological abnormalities are common manifestation, with factors include CD4 count, oportunistic infection, and HIV viral load. The aim of this study is to know the correlation between CD4 count, oportunistic infection, and viral load with hematological abnormality in HIV patients.*

**Methods and Material** : *An observational study was conducted at tertiary level hospital, Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from November 2021 until February 2022, and used secondary data from medical records of HIV infection patients. The Chi-square test, Mann-Whitney test, and t-independent test was used to determine the correlation between CD4 count, oportunistic infection, and viral load with hematological abnormality.*

**Results** : *Among 83 HIV subjects, anemia was present in 47% of cases. Leucopenia, lymphopenia, and thrombocytopenia were observed in 10,8%, 28,9%, and 9,6%, respectively. We found statistically significant correlation of anemia and lymphopenia with the CD4 count ( $p < 0,001$ ), and anemia with coinfection Sexually Transmitted Infection ( $p = 0.044$ ). No significant correlation was found between leucopenia and thrombocytopenia with CD4 count ( $p > 0,05$ ), between anemia and lymphopenia with oportunistic infection and coinfection ( $p > 0,05$ ), and between anemia, leucopenia, lymphopenia, and thrombocytopenia with viral load ( $p > 0,05$ ).*

**Conclusions** : *We found statistically significant correlation of anemia and lymphopenia with the CD4 count, and anemia with coinfection Sexually Transmitted Infection.*

**Keywords** : *HIV infection, hematological abnormality, CD4 count, oportunistic infection, viral load.*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Individu dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) pada tahun 2020 di seluruh dunia jumlahnya mencapai 37.700.000 orang (36.000.000 orang dewasa dan 1.700.000 anak-anak), dengan jumlah individu yang baru terinfeksi HIV sebanyak 1.500.000 orang (menurun 52% sejak puncaknya di tahun 1997). Pada tahun 2020, sebanyak 680.000 orang meninggal akibat kematian yang berkaitan dengan *Acquired ImmunoDeficiency Syndrome* (AIDS), dimana terjadi penurunan sebesar 47% sejak tahun 2010. Pada akhir bulan Juni 2021, sebanyak 28.200.000 orang sudah mendapatkan akses terapi antiretroviral (ARV), dimana jumlahnya meningkat dari 7.800.000 pada tahun 2010. <sup>1</sup>

Meskipun cenderung fluktuatif, data kasus HIV/AIDS di Indonesia terus meningkat, dimana pada tahun 2019 jumlah kasus HIV di Indonesia sebanyak 50.282 kasus. Kasus HIV pada tahun 2019 paling banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki (64,5%), dan pada kelompok umur 25-49 tahun. Angka *Case Fatality Rate* (CFR) juga mengalami penurunan dari 21,38% pada tahun 2000 menjadi 5,23% pada tahun 2010, dan 0,59% pada tahun 2019. <sup>2</sup>

Infeksi HIV memiliki karakteristik adanya kerusakan progresif dari sistem imun tubuh, yang selanjutnya dapat menimbulkan berbagai infeksi oportunistik, serta manifestasi imunologi dan hematologi. <sup>3</sup> Infeksi HIV pada tahap lanjut dapat

mengakibatkan penyakit multiorgan disertai berbagai abnormalitas hematologi, dimana hal ini disebabkan oleh replikasi virus serta level viremia yang tinggi.<sup>4</sup>

Abnormalitas hematologi (anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia) merupakan manifestasi yang sering ditemukan pada pasien dengan infeksi HIV, khususnya pada stadium lanjut.<sup>5</sup> Abnormalitas hematologi ini dilaporkan menjadi penyebab nomor dua untuk tingginya tingkat morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV. Anemia merupakan abnormalitas hematologi yang paling sering ditemukan dan menjadi prediktor yang signifikan untuk progresi ke arah AIDS atau kematian.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara jumlah Limfosit T helper *Cluster of Differentiation 4* (CD4), infeksi oportunistik, dan jumlah virus dengan abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV. Penelitian oleh Subhash Bhardwaj et al. menunjukkan bahwa penurunan jumlah CD4 berhubungan signifikan dengan anemia, *Absolute Lymphocyte Count* (ALC), dan trombositopenia ( $p < 0,05$ ).<sup>4</sup> Penelitian oleh Tesfaye Yesuf et al. menunjukkan adanya hubungan signifikan antara anemia dengan infeksi oportunistik ( $p < 0,001$ ) dan bahwa infeksi oportunistik merupakan prediktor kejadian anemia selain dari jumlah CD4  $< 200$  sel/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup> Penelitian oleh Lina et al. menunjukkan bahwa jumlah virus (*viral load*)  $> 100.000$  copies/ml merupakan salah satu faktor risiko kejadian sitopenia pada pasien infeksi HIV ( $p < 0,001$ ).<sup>7</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas maka kami melakukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan abnormalitas hematologi

seperti anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia pada pasien infeksi HIV di Makassar.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah yang diajukan adalah apa saja faktor-faktor yang berpengaruh terhadap abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Untuk mengetahui apakah faktor jumlah CD4, infeksi oportunistik, dan jumlah virus (*viral load*) dapat mempengaruhi abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

- Mengetahui abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV.
- Mengetahui hubungan antara jumlah CD4 dengan abnormalitas hematologi (anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia) pada pasien infeksi HIV.
- Mengetahui hubungan antara infeksi oportunistik dengan abnormalitas hematologi (anemia dan limfopenia) pada pasien infeksi HIV.

- Mengetahui hubungan antara jumlah virus (*viral load*) dengan abnormalitas hematologi (anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia) pada pasien infeksi HIV.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

##### **1.4.2. Manfaat klinis**

Dengan mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV diharapkan dapat menjadi referensi dalam praktik klinik khususnya untuk evaluasi kondisi pasien dan mengetahui adanya abnormalitas hematologi sejak awal sehingga dapat menurunkan tingkat morbiditas serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Pendahuluan**

Infeksi HIV memiliki karakteristik terjadinya penurunan dan kelemahan secara progresif dari sistem imun, yang ditandai dengan menurunnya jumlah sel limfosit T helper CD4 di dalam sirkulasi. Hal ini akan menimbulkan risiko yang lebih tinggi pada pasien HIV untuk munculnya berbagai infeksi oportunistik dan penyakit neoplastik lainnya. Fase yang paling berat dari infeksi HIV adalah AIDS, dimana jumlah CD4 turun hingga dibawah  $200/\text{mm}^3$ , dan ditandai dengan munculnya berbagai infeksi oportunistik yang jelas. <sup>4</sup>

Pada semua kasus infeksi HIV, maka diagnosis yang spesifik baik untuk penyebab, tingkat keseriusan, maupun mekanisme dari terjadinya sitopenia harus dapat diidentifikasi, karena dibutuhkan pemberian intervensi terapi yang spesifik selain pemberian obat ARV, untuk koreksi sitopenia yang terjadi. Penggunaan obat ARV juga dapat berefek secara positif maupun negatif terhadap parameter hematologi, dimana hal ini bergantung pada pemilihan kombinasi obat yang digunakan. Meskipun banyak jenis obat yang digunakan untuk infeksi HIV yang bersifat myelosupresif, namun kondisi sitopenia yang berat biasanya dihubungkan dengan penggunaan Zidovudin (AZT). <sup>5</sup>

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan tantangan besar yang saat ini dihadapi oleh manusia di seluruh dunia selama puluhan tahun, dimana manifestasi klinis yang muncul dapat merupakan akibat dari infeksi HIV itu

sendiri maupun akibat infeksi oportunistik. Abnormalitas hematologi dapat juga menjadi manifestasi awal pada infeksi HIV, meskipun pasien tidak mengalami gejala klinis (asimtomatik), dan dapat semakin memburuk seiring dengan progresi penyakit, dimana hal ini berhubungan dengan penurunan jumlah CD4.<sup>8</sup>

*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (AIDS)* merupakan manifestasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi HIV, dengan karakteristik gangguan yang berat dan kerusakan progresif dari respon imun seluler dan humoral. Kemampuan virus HIV melakukan replikasi pada sel limfosit T helper CD4, makrofag, dan sel dendritik dapat menimbulkan penurunan sistem imun yang akan berlanjut pada munculnya infeksi oportunistik yang mengancam hidup.<sup>9</sup>

Pada tahun 2014 *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) meluncurkan program yang disebut target 90-90-90, dimana pada tahun 2020 bertujuan untuk mendiagnosa 90% dari semua individu yang terinfeksi HIV, menyediakan terapi ARV untuk 90% pasien yang terdiagnosa HIV, dan mencapai supresi virus untuk 90% pasien yang mendapatkan terapi ARV. Pada tahun 2016, target kunci dari pencegahan infeksi HIV adalah untuk mengurangi insiden infeksi HIV dan kematian yang berhubungan dengan HIV/AIDS pada tahun 2020, dengan cara menurunkan jumlah pasien baru yang terinfeksi HIV dibawah 500.000 kasus setiap tahunnya serta menurunkan jumlah kasus dibawah 100.000 untuk perempuan berusia muda yang terinfeksi HIV, untuk menjangkau sebanyak 3.000.000 orang yang memperoleh terapi profilaksis pre pajanan HIV, untuk menyediakan akses pencegahan HIV kepada sekitar 90% populasi kunci, dan untuk mengurangi total kematian akibat HIV/AIDS menjadi



dibawah 500.000 setiap tahunnya. Saat ini jumlah kematian yang berkaitan dengan AIDS dan jumlah infeksi HIV yang baru, mengalami penurunan sejak tahun 2010, dari 34% menjadi 18%, namun jumlah infeksi baru di seluruh dunia tetap konstan pada angka 1.800.000 kasus, dimana 180.000 diantaranya adalah anak-anak.<sup>10</sup>

## **2.2. Abnormalitas hematologi pada infeksi HIV**

Abnormalitas hematologi yang terjadi antara lain gangguan hematopoiesis, sitopenia yang terjadi pada berbagai jalur (*lineage*) sel darah, dan gangguan koagulasi, dimana hal ini disebabkan oleh berbagai mekanisme yaitu destruksi sel yang dimediasi oleh kondisi imun, efek sitopatik langsung dari virus, atau sekunder akibat adanya infeksi dan neoplasma, serta toksisitas obat.<sup>4</sup>

Abnormalitas hematologi yang paling sering muncul adalah anemia dan neutropenia, yang umumnya disebabkan oleh supresi sumsum tulang oleh infeksi HIV, dimana hal ini dimediasi oleh ekspresi sitokin abnormal dan perubahan pada lingkungan mikro dari sumsum tulang. Selain itu anemia dan leukopenia yang sering ditemukan pada pasien HIV yang belum mendapatkan terapi ARV, dapat menimbulkan komplikasi serius dan sebagai prediktor yang kuat untuk tingkat mortalitas pada pasien HIV.<sup>10</sup> Abnormalitas hematologi paling sering ditemukan pada stadium dua dan tiga dari infeksi HIV, tetapi anemia dan trombositopenia telah dilaporkan dapat terjadi bahkan pada stadium awal dari infeksi HIV.<sup>4</sup>

Mekanisme untuk terjadinya abnormalitas hematologi bersifat multipel, dimana terdapat defek kualitatif maupun kuantitatif pada sumsum tulang.

Sitopenia akibat penurunan sistem imun terjadi secara langsung akibat infeksi HIV, sedangkan adanya infeksi oportunistik, limfoma dan keganasan lainnya, serta penggunaan terapi ARV juga memegang peranan penting. Konsekuensi dari gangguan hematologi ini dihubungkan dengan tingkat morbiditas dimana kualitas hidup pasien terganggu akibat terjadinya anemia (lemas dan sesak napas), leukopenia (infeksi), dan trombositopenia (manifestasi perdarahan).<sup>11</sup>

Penelitian oleh Esan AJ pada tahun 2020 di Nigeria menunjukkan bahwa tingkat keseriusan infeksi HIV lebih tinggi pada pasien yang belum mendapatkan terapi ARV, dimana saat terjadi progresi penyakit maka didapatkan peningkatan destruksi eritrosit. Selain itu penelitian ini juga menunjukkan bahwa penurunan jumlah CD4 berhubungan dengan hemoglobin yang lebih rendah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa anemia meningkatkan risiko kematian pada pasien AIDS, dan berhubungan secara signifikan dengan penurunan jumlah CD4 pada pasien HIV.<sup>12</sup>

### **2.3. Patogenesis infeksi HIV**

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan retrovirus yang secara umum menginfeksi sel limfosit T dan sel-sel yang mengekspresikan CD4 di permukaannya, seperti makrofag, sel dendritik folikel, dan limfonodus. Dalam perjalanan infeksi HIV, didapatkan penurunan awal dari limfosit T CD4 yang dihubungkan dengan infeksi klinis primer (2 minggu setelah infeksi), kemudian terjadi pemulihan parsial yang sifatnya sementara, akibat adanya limfosit atipikal dan peningkatan sel limfosit T CD8 (3-4 minggu setelah paparan). Akhirnya

jumlah limfosit menurun kembali, secara perlahan selama periode laten, dimana lebih cepat terjadi selama stadium lanjut dengan karakteristik terjadinya imunodefisiensi, yang ditunjukkan oleh penurunan CD4 dibawah 500/ $\mu$ L.<sup>13</sup>

Infeksi HIV memiliki efek sitotoksik pada sel limfosit T, yang selanjutnya menimbulkan disregulasi pada sel limfosit B dan pelepasan sitokin. Sel limfosit T yang terinfeksi dengan virus HIV secara langsung, akan mensupresi sumsum tulang, sehingga menekan proses hematopoiesis. Sel tubuh memiliki CD4 yaitu reseptor yang ditemukan pada permukaan sel yang menjadi target HIV, dimana didapatkan pada sel limfosit T helper, monosit, sel-sel endotelial mikrovaskular, dan umumnya ditemukan pada sumsum tulang. Infeksi pada monosit di sumsum tulang, selanjutnya akan memicu pelepasan sitokin, yang secara tidak langsung akan menekan kemampuan sel-sel progenitor hematopoietik untuk berespon secara adekuat terhadap anemia dan sitopenia lainnya di darah perifer. Hal inilah yang menjelaskan mengapa banyak pasien mengalami pansitopenia pada stadium lanjut dari infeksi HIV. Berbagai faktor juga ikut berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel limfosit T CD4 yang membuat pasien lebih rentan terhadap infeksi. Faktor-faktor ini antara lain efek sitopatik langsung dari infeksi HIV pada sel limfosit T CD4 dan progenitornya, induksi apoptosis melalui aktivasi sistem imun, destruksi pada sel punca dan sel-sel stroma dari sumsum tulang, sitotoksitas akibat pelepasan sitokin, dan destruksi jaringan limfoid termasuk pada kelenjar timus. Destruksi pada sel punca dan sel-sel stroma dari sumsum tulang juga berdampak pada fungsi dan jumlah neutrofil, dimana hal ini dapat menimbulkan kerentanan pada individu untuk kejadian infeksi bakteri.<sup>13</sup>

Abnormalitas hematologi pada infeksi HIV berkembang sejalan dengan progresi penyakit dari asimtomatik hingga stadium lanjut, dimana limfosit merupakan sel darah yang paling terpengaruh disamping eritrosit. Sekitar 15% dari pasien infeksi HIV yang asimtomatik mengalami anemia, dimana prevalensinya meningkat menjadi 30% hingga 40% pada stadium awal dan mencapai 75% hingga 90% pada stadium lanjut. Granulositopenia dengan atau tanpa limfopenia terjadi pada 8% pasien infeksi HIV yang asimtomatik, dan sebanyak 70% hingga 75% pasien dengan AIDS. Sedangkan trombositopenia dapat terjadi secara independen pada semua stadium infeksi HIV.<sup>14</sup>

Terdapat beberapa faktor pada komponen virus dan individu (host) yang ikut menentukan variabilitas dari kejadian infeksi HIV hingga progresi penyakit pada individu yang terinfeksi. Pada awalnya infeksi HIV dimulai tanpa adanya gejala dan disertai dengan sedikit perubahan pada sistem imun. Kondisi ini terjadi dalam waktu lebih dari tiga bulan setelah infeksi sampai terjadi serokonversi dimana antibodi yang spesifik terhadap virus HIV dapat dideteksi pada individu tersebut. Selama infeksi primer, meskipun individu terlihat sehat, virus HIV secara aktif bereplikasi pada limfonodus dan aliran darah, sehingga sistem imun secara perlahan mengalami kerusakan akibat lonjakan jumlah virus (*viral load*) di dalam tubuh. Stadium simtomatik mengindikasikan fase lanjut dari infeksi HIV dimana individu tersebut menjadi lebih mudah (rentan) mengalami infeksi oportunistik akibat *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *CytoMegalo Virus* (CMV), toxoplasmosis, dan candidiasis.

#### 2.4. Terapi antiretroviral pada infeksi HIV

Penggunaan *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) atau terapi antiretroviral (ARV) yang merupakan kombinasi dari tiga jenis obat, dimana terdiri dari minimal dua golongan obat untuk mengoptimalkan pengurangan replikasi HIV, saat ini telah terbukti meningkatkan usia harapan hidup pasien. Terapi ARV terdiri dari dua jenis obat dari golongan *Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTIs) ditambah satu jenis obat dari golongan *Protease Inhibitors* (PIs), atau dari golongan *Non-Nucleoside Reverses Transcriptase Inhibitors* (NNRTIs). Golongan obat yang lainnya (*Entry Inhibitors*) digunakan sebagai pilihan terapi untuk pasien infeksi HIV yang mengalami resistensi dengan pemberian terapi lini pertama yang sering digunakan, meskipun jenis obat ini biasanya susah untuk didapatkan.<sup>3</sup>

Tujuan dari pemberian ARV adalah mensupresi jumlah virus HIV di dalam plasma darah hingga tidak terdeteksi, dan mengembalikan fungsi sistem imun dengan meningkatnya jumlah CD4. Pada saat terapi ARV dikonsumsi secara teratur dan dalam jangka panjang, maka didapatkan peningkatan kemampuan bertahan hidup (*survival rate*). Inisiasi terapi ARV juga memiliki efek toksik yang menimbulkan komplikasi seperti hepatotoksitas, hiperlipidemia, hiperglikemia, hipolaktatemia, asidosis laktat, lipodistrofi, dan steatosis hepatic.<sup>3</sup>

Penelitian oleh Akele Richard et al. pada tahun 2015 di Nigeria menunjukkan bahwa terapi ARV berbasis obat Zidovudin memiliki banyak efek samping pada parameter hematologi, namun juga dapat memberikan perbaikan

harapan hidup dengan bukti adanya peningkatan jumlah CD4, sehingga dibutuhkan monitoring profil hematologi pada penggunaan obat ini. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan laporan dari Mildvan et al. yang menunjukkan adanya hubungan antara kejadian anemia, neutropenia, dan leukopenia dengan penggunaan terapi ARV berbasis Zidovudin, dimana hal ini diakibatkan oleh toksisitas hematologi yang disebabkan oleh inhibisi sel-sel progenitor hematologi yang menimbulkan myelosupresi. Namun laporan penelitian oleh Ippoliton dan Puro yang menggunakan hewan coba, menunjukkan bahwa terdapat reversibilitas pada toksisitas hematologi akibat penggunaan Zidovudin. Penelitian lain yang dilakukan oleh Owiredu et al. pada subjek yang tidak terinfeksi HIV menunjukkan bahwa anemia bersifat reversibel.<sup>3</sup>

## **2.5. Dampak infeksi HIV pada sumsum tulang**

Sumsum tulang merupakan lokasi penting untuk terjadinya proses yang saling berhubungan dari hematopoiesis (granulopoiesis, eritropoiesis, dan limfopoiesis). Selain itu, sumsum tulang juga merupakan lokasi penting untuk perkembangan sel imun dan lokasi untuk sel plasma dan sel T memori.<sup>16</sup>

Abnormalitas manifestasi hematologi pada infeksi HIV merupakan kondisi yang sering ditemukan, dimana insiden sitopenia berhubungan secara langsung dengan derajat immunosupresi. Frekuensi sitopenia cenderung meningkat sejalan dengan progresi infeksi HIV dari kondisi asimtomatik hingga AIDS, dimana terjadi hematopoiesis inefektif, akibat supresi langsung dari sel-sel progenitor

pada sumsum tulang oleh infeksi HIV. Selain itu, defisiensi nutrisi, kondisi infiltratif pada sumsum tulang, dan efek samping obat juga turut berpengaruh.<sup>17</sup>

Penyebab kejadian sitopenia bersifat multifaktorial, dimana hal ini merefleksikan berbagai efek dari inflamasi, infeksi, malnutrisi, keganasan, dan polifarmasi. Meskipun mekanismenya masih belum jelas, namun setidaknya terdapat tiga penyebab yang dapat menjelaskan kondisi sitopenia pada infeksi HIV. Penyebab pertama adalah virus HIV dapat secara langsung menyerang sel progenitor hematopoietik dan menimbulkan dampak yang buruk. Penyebab kedua adalah protein dari HIV (permukaan glikoprotein dari kapsul virus) menimbulkan aktivasi jalur inflamasi yang meningkatkan pelepasan sitokin seperti *Tumour Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 1 (IL-1), dan Interleukin 6 (IL-6). Fluktuasi level sitokin dapat berdampak pada lingkungan mikro dari sumsum tulang, dan secara tidak langsung berefek pada sel progenitor hematopoietik. Selain itu, pelepasan Interleukin 6 (IL-6) juga menimbulkan produksi hepsidin yang mengganggu homeostasis zat besi. Protein leptin juga berperan menginduksi hepsidin dan dihubungkan dengan kejadian anemia dan gangguan respon terhadap eritropoietin. Penyebab yang ketiga adalah infeksi HIV berdampak pada limfosit, neutrofil, dan makrofag/monosit, serta menyebabkan penurunan *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF) endogen.<sup>17</sup>

## **2.6. Karakteristik pasien dengan manifestasi hematologi akibat infeksi HIV**

Penelitian oleh Subhash Bhardwaj et al. pada tahun 2015 di India menunjukkan bahwa sebanyak 57,5% subjek merupakan jenis kelamin laki-laki, dengan rasio perbandingan laki-laki berbanding perempuan adalah 1,35 : 1.

Mayoritas subjek (72,5%) masuk dalam kelompok umur  $\leq 40$  tahun. Selain itu, didapatkan sebanyak 90% subjek sudah menikah, sebanyak 7,5% subjek sudah bercerai atau menjadi janda, dan hanya 2,5% yang tidak menikah. Transmisi melalui kontak seksual merupakan yang paling banyak terjadi yaitu sebanyak 87,5%. Dominasi dari jenis kelamin laki-laki juga diperoleh pada penelitian oleh Dikshit et al., dan De Santis et al. yaitu sebanyak 67,5% dan 68% dengan mayoritas dari subjek (72,5%) berumur  $\leq 40$  tahun. Penelitian oleh Enawgaw et al. menunjukkan bahwa sebanyak 90% dari subjek berumur  $< 45$  tahun. Penelitian oleh DeSantis et al. menunjukkan bahwa rata-rata umur  $< 42$  tahun, dengan mayoritas subjek sudah menikah (90%), dan transmisi melalui kontak seksual didapatkan pada 73,7% subjek.<sup>4</sup>

Penelitian oleh BA Denu et al. pada tahun 2008 di Nigeria menunjukkan bahwa sebanyak hampir dua pertiga dari pasien HIV yang belum mendapatkan terapi, mengalami kondisi sitopenia dimana derajat sitopenia yang terjadi, secara langsung berhubungan dengan derajat imunosupresi ( $p < 0,001$ ). Namun pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara sitopenia dengan jumlah virus (*viral load*).<sup>5</sup> Penelitian oleh Crispus et al. pada tahun 2016 di Uganda melibatkan 141 pasien infeksi HIV yang belum pernah mendapatkan terapi ARV dengan jumlah CD4 kurang dari 350. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas subjek adalah jenis kelamin laki-laki (56,03%), dengan rerata umur 34 tahun.<sup>18</sup> Penelitian oleh M Bhanu et al. pada tahun 2008 di India menunjukkan bahwa sebanyak 60% subjek dari kelompok umur 21-40 tahun, dengan dominasi jenis kelamin laki-laki (78%), yang juga sejalan dengan



penelitian oleh Sharma et al. (79,7%).<sup>14</sup> Penelitian oleh Parinitha dan Kulkarni pada tahun 2004 di India menunjukkan hasil dari 250 pasien infeksi HIV, yang paling banyak adalah jenis kelamin laki-laki 170 (68%).<sup>19</sup>

### **2.6.1. Anemia pada infeksi HIV**

Anemia merupakan kondisi yang paling sering didapatkan pada individu yang terinfeksi HIV, dimana terjadi pada sekitar 30% pasien selama periode asimtomatik awal (inisial), dan pada lebih dari 80% selama perjalanan penyakit tersebut.<sup>3</sup> Penyebab paling sering dari anemia adalah kerusakan pada sumsum tulang dan penggunaan obat Zidovudin. Penyebab lainnya meliputi antibodi autoimun terhadap prekursor hematopoietik, infeksi oportunistik seperti *Cytomegalo Virus* (CMV), *Parvovirus B19*, atau bakteri intraseluler *Mycobacterium avium* yang akan mensupresi proses eritropoiesis, anemia hemolitik, anemia akibat perdarahan saluran pencernaan, dan penurunan jumlah eritropoietin.<sup>8</sup>

Kejadian anemia didapatkan sebanyak 30% pada pasien HIV yang asimtomatik dan sebanyak 60–80% pada pasien dengan infeksi HIV tahap lanjut, dimana sekitar 22% kejadian anemia juga terjadi akibat pemberian terapi ARV. Penyebab anemia bersifat multifaktorial, dengan jenis kelamin perempuan lebih sering mengalami anemia dibandingkan laki-laki. Pada sebuah penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat didapatkan hasil jenis kelamin perempuan memiliki prevalensi yang lebih besar untuk kejadian anemia (71%) dibanding laki-laki.<sup>20</sup>

Penelitian oleh Subhash Bhardwaj et al. pada tahun 2015 di India menunjukkan bahwa sebanyak 72,5% subjek mengalami anemia, dimana kejadian anemia lebih berat pada jumlah CD4 yang rendah. Prevalensi anemia pada infeksi HIV dilaporkan lebih tinggi pada penelitian lain di negara India, seperti oleh Panwar et al. yang melaporkan sebanyak 86,4%, penelitian oleh Tripathi et al. sebanyak 90%, dan penelitian oleh Pandey A. et al. yang melaporkan sebanyak 74,7%. Penelitian lainnya oleh Dikshit et al. menunjukkan bahwa anemia didapatkan pada 65,5% subjek. Jenis anemia yang paling sering ditemukan adalah anemia normositik normokrom sebanyak 42,34%. Penelitian oleh Panwar et al. menemukan anemia normositik normokrom sebanyak 46%.<sup>4</sup> Penelitian oleh Col Jyoti et al. pada tahun 2012 di India menunjukkan bahwa anemia didapatkan pada 45 subjek (81,8%), dimana 30 subjek (66,6%) adalah anemia normositik normokrom, 10 subjek (22,2%) adalah anemia mikrositik hipokrom, dan 5 subjek (11,1%) adalah anemia makrositik.<sup>11</sup>

Penelitian oleh Crispus et al. pada tahun 2016 di Uganda menunjukkan bahwa dari 141 subjek didapatkan anemia pada 67,38% kasus, dengan mayoritas mengalami anemia normositik normokrom (89,47%), diikuti oleh anemia mikrositik hipokrom (8,42%), dan anemia makrositik hipokrom (2,11%).<sup>18</sup> Penelitian oleh Simon Eyongabane et al. pada tahun 2015 di Kamerun menunjukkan bahwa anemia terjadi pada 167 (58,6%) dari 285 pasien infeksi HIV.<sup>20</sup> Penelitian oleh Zemenu Tamir et al. pada tahun 2015 di Ethiopia menunjukkan bahwa anemia didapatkan sebanyak 43,5%, dimana terdapat hubungan yang signifikan antara anemia dengan jumlah CD4 < 200 sel/mm<sup>3</sup>

( $p=0,001$ ), dengan stadium IV infeksi HIV ( $p=0,006$ ), dengan riwayat infeksi oportunistik ( $p<0,001$ ), dan dengan malnutrisi ( $p=0,017$ ).<sup>21</sup>

Penelitian oleh M Bhanu et al. pada tahun 2008 di India menunjukkan bahwa anemia merupakan abnormalitas hematologi yang paling sering muncul yaitu sebanyak 77% (hemoglobin  $<13$  g%) dan sebanyak 6% (hemoglobin  $<6$  g%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Rajeev et al. dimana kejadian anemia sebanyak 75%. Secara morfologik, yang paling sering ditemukan adalah jenis anemia normositik normokrom.<sup>14</sup>

Penelitian oleh Elisaphane pada tahun 2012 di Rwanda menunjukkan hubungan yang signifikan antara anemia dengan jumlah CD4 yang rendah ( $p<0,001$ ).<sup>9</sup> Penelitian oleh Abrham Mengistu et al. pada tahun 2019 di Ethiopia Selatan menunjukkan bahwa prevalensi anemia pada pasien HIV yang sudah mendapatkan terapi ARV adalah sebesar 26,2%, dimana anemia lebih tinggi pada jenis kelamin perempuan (35,7%) dibandingkan laki-laki (12,3%). Selain faktor jenis kelamin, stadium klinis infeksi HIV, malnutrisi ( $IMT<18,5$  kg/m<sup>2</sup>), infeksi oportunistik, dan penggunaan terapi ARV berbasis Zidovudin memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian anemia.<sup>22</sup> Penelitian oleh Akinsegun Akinbami et al. pada tahun 2010 di Nigeria menunjukkan hasil prevalensi anemia didapatkan pada 24,2% subjek.<sup>23</sup> Penelitian oleh Rudi Wisaksana et al. pada tahun 2007 di Bandung yang melibatkan 611 subjek yang belum memperoleh terapi ARV menunjukkan bahwa anemia yang paling sering terjadi adalah anemia normositik normokrom dengan karakteristik indeks retikulosit yang normal atau rendah, dimana hal ini menunjukkan bahwa anemia penyakit kronik merupakan

penyebabnya. Selain itu anemia juga berhubungan signifikan dengan jumlah CD4 yang rendah ( $p < 0,001$ ).<sup>24</sup>

Penelitian oleh Thulasi Raman et al. pada tahun 2013 di India menunjukkan bahwa sebanyak 77% subjek mengalami anemia, dimana anemia lebih tinggi pada subjek yang belum mendapatkan terapi ARV (82%) dibandingkan yang sudah mendapatkan terapi ARV (74%). Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan insiden anemia semakin meningkat sejalan dengan penurunan jumlah CD4, dan anemia lebih tinggi pada jenis kelamin perempuan (43%) dibandingkan laki-laki (33%).<sup>8</sup> Penelitian oleh Parinitha dan Kulkarni pada tahun 2004 di India menunjukkan bahwa anemia didapatkan pada 84% subjek, dengan jenis anemia normositik normokrom yang terbanyak yaitu 40,4%, diikuti anemia dimorfik pada 18,8% subjek, anemia normositik hipokrom pada 11,6% subjek, anemia mikrositik hipokrom pada 7,2% subjek, dan anemia makrositik pada 6% subjek. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lainnya, seperti Kaloutsi et al yang menunjukkan bahwa kejadian anemia sebanyak 85%, Karcher et al yang melaporkan anemia pada 89% kasus, dan Tripathi et al yang melaporkan anemia pada 82,4% subjek. Sedangkan penelitian oleh Sitalakshmi et al melaporkan anemia terjadi pada 64,2% subjek.<sup>19</sup>

Penelitian oleh Shiv Kumar et al. pada tahun 2017 di Nepal menunjukkan bahwa anemia didapatkan pada 66,7% subjek. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menunjukkan prevalensi anemia sebanyak 64% di Nigeria, sebanyak 71% di Kota Isfahan, Iran, sebanyak 69,7% di Kota Benin Nigeria, sebanyak 77,4% di Tanzania, dan sebanyak 85% pada pasien yang belum

mendapatkan terapi ARV di India.<sup>25</sup> Penelitian oleh Yared pada tahun 2018 di Ethiopia menunjukkan prevalensi anemia sebesar 26,2% pada pasien HIV yang telah mendapatkan terapi ARV, dimana didapatkan hubungan yang signifikan antara anemia dengan infeksi oportunistik, malnutrisi, dan penggunaan obat anti tuberculosis. Hasil penelitian ini sejalan dengan laporan penelitian lainnya yang dilakukan di negara Rwanda (29%), Nigeria (24,3%), dan Afrika Selatan (25,8%). Namun hasil ini berbeda dengan penelitian lainnya yang juga dilakukan di Ethiopia seperti di Debre Tabor (34%), Arba Minch (53,6%), Gondar (35%), dan RS Zewditu Memorial (42,9%). Selain itu hasil penelitian Yared juga lebih rendah dibandingkan penelitian lainnya di Nigeria (60,61%), Tanzania (56%), Puerto Rico (41%), Nepal (55,8%), dan China (39,2%)<sup>26</sup>

### **2.6.2. Leukopenia pada infeksi HIV**

Prevalensi kejadian leukopenia juga bervariasi pada pasien infeksi HIV, dimana dilaporkan sebesar 10% hingga 50%. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa progresi HIV, yang diukur dengan semakin menurunnya jumlah CD4 dan meningkatnya HIV-RNA, secara signifikan dihubungkan dengan kejadian neutropenia.<sup>5</sup> Leukopenia juga sering ditemukan khususnya pada pasien HIV stadium lanjut, sedangkan neutropenia telah dilaporkan terjadi pada semua stadium penyakit. Leukopenia disebabkan oleh gangguan pada granulopoiesis, infeksi, keganasan yang berhubungan dengan infeksi HIV, dan adanya antibodi antigranulosit. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian neutropenia antara lain efek sitopatik langsung, myelodisplasia, toksisitas obat, infeksi, dan keganasan yang berhubungan dengan infeksi HIV. Penelitian oleh Subhash

Bhardwaj et al. pada tahun 2015 di India menunjukkan bahwa leukopenia ditemukan pada 18,33% subjek. <sup>4</sup>

Penelitian oleh Zemenu Tamir et al. pada tahun 2015 di Ethiopia menunjukkan bahwa leukopenia didapatkan pada 24,4% subjek. <sup>21</sup> Penelitian oleh Col Jyoti et al. pada tahun 2012 di India menunjukkan hasil leukopenia pada 12,72% subjek. <sup>11</sup> Penelitian oleh Simon Eyongabane et al. pada tahun 2015 di Kamerun menunjukkan bahwa leukopenia terjadi pada 20% subjek. <sup>20</sup> Penelitian oleh Crispus et al. pada tahun 2016 di Uganda menunjukkan sebanyak 26,95% subjek mengalami leukopenia, dimana leukopenia lebih sering didapatkan pada infeksi HIV stadium 4 ( $p=0,03$ ). <sup>18</sup>

Penelitian oleh M Bhanu et al. pada tahun 2008 di India menunjukkan bahwa leukopenia ditemukan pada 35% subjek, dimana 10% subjek pada kelompok dengan jumlah  $CD4 > 200 \text{ sel/mm}^3$ , dan 60% subjek pada kelompok dengan jumlah  $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ . Neutropenia ditemukan pada 6% subjek pada kelompok dengan jumlah  $CD4 > 200 \text{ sel/mm}^3$  dan 8% subjek pada kelompok dengan jumlah  $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$ . Penelitian oleh Zon et al. menunjukkan bahwa insiden leukopenia bervariasi dari 57% hingga 85% pada pasien dengan AIDS, dibandingkan sebanyak  $< 5\%$  pada pasien yang asimtomatik. <sup>14</sup>

Penelitian oleh Thulasi Raman et al. pada tahun 2013 di India menunjukkan bahwa sebanyak 21% subjek mengalami leukopenia, dengan insiden dan tingkat keseriusan dari leukopenia sedikit lebih tinggi pada pasien yang sudah mendapatkan terapi ARV. Hal ini kemungkinan terjadi akibat dari toksisitas obat

pada penggunaan terapi ARV. Selain itu, didapatkan bahwa insiden leukopenia lebih tinggi pada pasien dengan jumlah CD4 yang rendah dan yang belum mendapatkan terapi ARV. Mekanisme autoimun yang meliputi antibodi antigranulosit, gangguan proses granulopoiesis, dan proses infiltratif pada sumsum tulang seperti infeksi maupun keganasan yang berhubungan dengan infeksi HIV, juga dipikirkan sebagai penyebab leukopenia.<sup>8</sup>

Penelitian oleh Akinsegun Akinbami et al. pada tahun 2010 di Nigeria menunjukkan bahwa prevalensi leukopenia sebesar 26,8%.<sup>23</sup> Penelitian oleh Parinitha dan Kulkarni pada tahun 2004 di India menunjukkan bahwa kejadian leukopenia sebanyak 20,8%.<sup>19</sup>

### **2.6.3 Limfopenia pada infeksi HIV**

Limfopenia pada infeksi HIV dapat terjadi secara primer, dimana melibatkan sel limfosit T Helper CD4 dan dianggap sebagai tanda klasik dari infeksi HIV. Penelitian oleh Subhash Bhardwaj et al. pada tahun 2015 di India menunjukkan bahwa limfopenia ditemukan pada 49,17% subjek, dan didapatkan hubungan yang signifikan antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan jumlah CD4 ( $p=0,018$ ). Penelitian oleh Vanker et al. menemukan hubungan yang signifikan antara penurunan jumlah CD4 dengan *Total Lymphocyte Count* (TLC) dan jumlah neutrofil. Penelitian oleh Parinitha dan Kulkarni pada tahun 2004 di India mendapatkan hubungan yang signifikan antara jumlah CD4 dengan limfopenia dan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC).<sup>4</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Angelo et al. pada tahun 2007 menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara TLC dengan jumlah CD4.

<sup>13</sup> Penelitian oleh M Bhanu et al. pada tahun 2008 di India menunjukkan bahwa limfopenia didapatkan pada 26% subjek pada kelompok dengan jumlah CD4 > 200 sel/mm<sup>3</sup> dan 50% subjek pada kelompok dengan jumlah CD4 < 200 sel/mm<sup>3</sup>.

<sup>14</sup> Penelitian oleh Parinitha dan Kulkarni pada tahun 2004 di India menunjukkan bahwa kejadian limfopenia sebanyak 65,2%. Penelitian oleh Treacy melaporkan bahwa limfopenia didapatkan pada 70% subjek, dan penelitian oleh Tripathi et al melaporkan limfopenia sebesar 25,6%.<sup>19</sup>

#### **2.6.4 Trombositopenia pada infeksi HIV**

Trombositopenia merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada pasien dengan infeksi HIV, dimana patogenesisnya sampai saat ini belum diketahui dengan jelas.<sup>5</sup> Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap kejadian trombositopenia meliputi mediasi oleh sistem imun dan non imun.<sup>4</sup> Mekanisme yang mungkin terjadi dan telah dilaporkan adalah destruksi trombosit oleh antibodi yang dimediasi reaksi imun, infeksi langsung atau disfungsi megakariosit, hipersplenisme, infeksi oportunistik, keganasan, serta efek toksik dan mielosupresi dari terapi ARV. Mekanisme imun yang mendasari terjadinya penurunan masa hidup trombosit tidak hanya meliputi klirens trombosit di sistem retikuloendotelial (dimediasi oleh sistem imun), namun juga akibat gangguan imunitas sel T, aktivasi komplemen, dan klirens trombosit oleh imunoglobulin.<sup>27</sup> Megakariosit matur dapat terinfeksi oleh HIV melalui ikatan dengan reseptor CD4, dimana genom HIV dapat dideteksi pada megakariosit matur yang sudah



dipurifikasi dari sumsum tulang pada pasien infeksi HIV. Selain itu, infeksi HIV juga menimbulkan trombositopenia kronik melalui mekanisme autoimun, yang dihubungkan dengan reaksi silang antara antibodi anti-HIV dengan glikoprotein pada membran trombosit, dimana kondisi ini juga dapat bermanifestasi pada stadium awal penyakit.<sup>28</sup>

Trombositopenia dapat ditemukan pada semua stadium penyakit, dengan prevalensi yang paling tinggi pada stadium lanjut (jumlah CD4 rendah). Selain itu, perubahan myelodisplastik juga dapat ditemukan pada sebagian besar pasien HIV, dimana hal ini dapat dideteksi pada semua stadium.<sup>4</sup> Penelitian oleh Zemenu Tamir et al. pada tahun 2015 di Ethiopia menunjukkan trombositopenia didapatkan pada 18,7% subjek.<sup>21</sup> Penelitian oleh Col Jyoti et al. pada tahun 2012 di India menunjukkan trombositopenia sebanyak 20%.<sup>11</sup> Penelitian oleh Crispus et al. pada tahun 2016 di Uganda menunjukkan dari 141 subjek didapatkan sebanyak 26,24% mengalami trombositopenia.<sup>18</sup>

Penelitian oleh Akinsegun Akinbami et al. pada tahun 2010 di Nigeria menunjukkan bahwa trombositopenia didapatkan pada 16,1% subjek.<sup>23</sup> Penelitian oleh Simon Eyongabane et al. pada tahun 2015 di Kamerun menunjukkan bahwa trombositopenia didapatkan pada 40% subjek.<sup>20</sup> Penelitian oleh Thulasi Raman et al. pada tahun 2013 di India menunjukkan bahwa hanya 5% subjek yang mengalami trombositopenia ringan. Sejalan dengan hal itu, penelitian oleh Byomakesh Dikshit et al. dan Gul Cunha de Santis et al. juga menunjukkan sedikit peningkatan jumlah pasien yang mengalami trombositopenia, dimana insiden trombositopenia sedikit lebih tinggi pada pasien yang belum mendapatkan

terapi ARV dibandingkan dengan yang sudah mendapatkan terapi ARV. Penelitian oleh Thulasi Raman et al. pada tahun 2013 di India juga menunjukkan bahwa trombositopenia lebih tinggi pada pasien dengan jumlah CD4 yang rendah.<sup>8</sup>

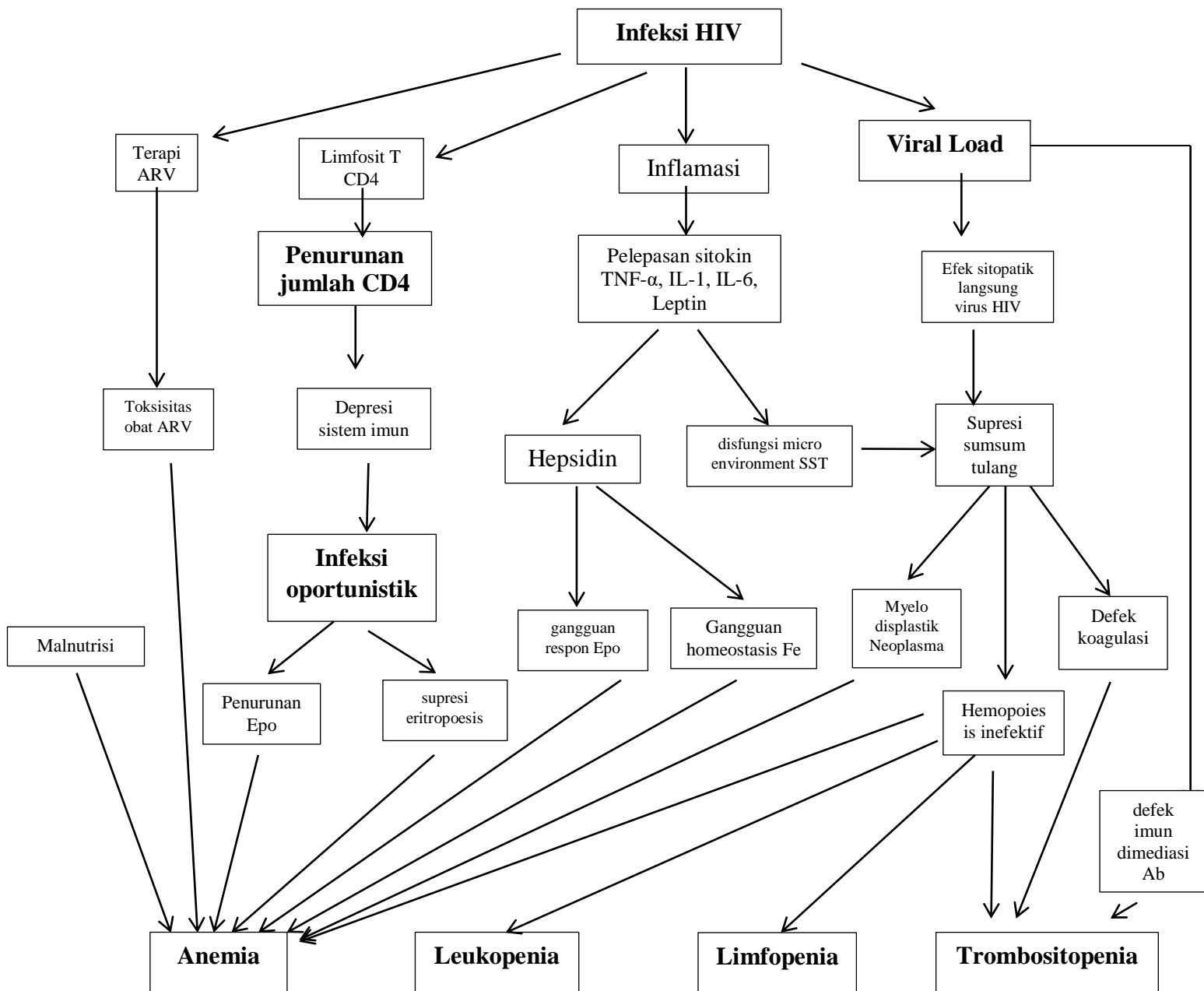
Penelitian oleh M Bhanu et al. pada tahun 2008 di India menunjukkan bahwa prevalensi trombositopenia sebanyak 36% subjek pada kelompok dengan jumlah CD4 > 200 sel/mm<sup>3</sup> dan sebanyak 78% subjek pada kelompok dengan jumlah CD4 < 200 sel/mm<sup>3</sup>.<sup>14</sup> Penelitian oleh Subhash Bhardwaj et al. pada tahun 2015 di India menunjukkan bahwa trombositopenia ditemukan pada 15,83% subjek dan didapatkan hubungan yang signifikan antara trombositopenia dengan jumlah CD4 (P=0,044). Penelitian oleh Enawgaw et al. menemukan adanya hubungan yang signifikan antara trombositopenia dengan penurunan jumlah CD4 (P=0,007). Penelitian oleh De Santis et al. dan Katemba et al. juga menemukan hubungan yang signifikan antara penurunan jumlah CD4 dengan trombositopenia. Namun penelitian lainnya oleh Dikshit et al. dan penelitian oleh Parinitha dan Kulkarni pada tahun 2004 di India yang menemukan kejadian trombositopenia pada 7% dan 18% kasus, tidak menemukan hubungan yang signifikan antara jumlah CD4 dengan trombositopenia.<sup>4</sup> Penelitian oleh Elisaphane pada tahun 2012 di Rwanda juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara jumlah CD4 dengan kejadian trombositopenia.<sup>9</sup>

# BAB III

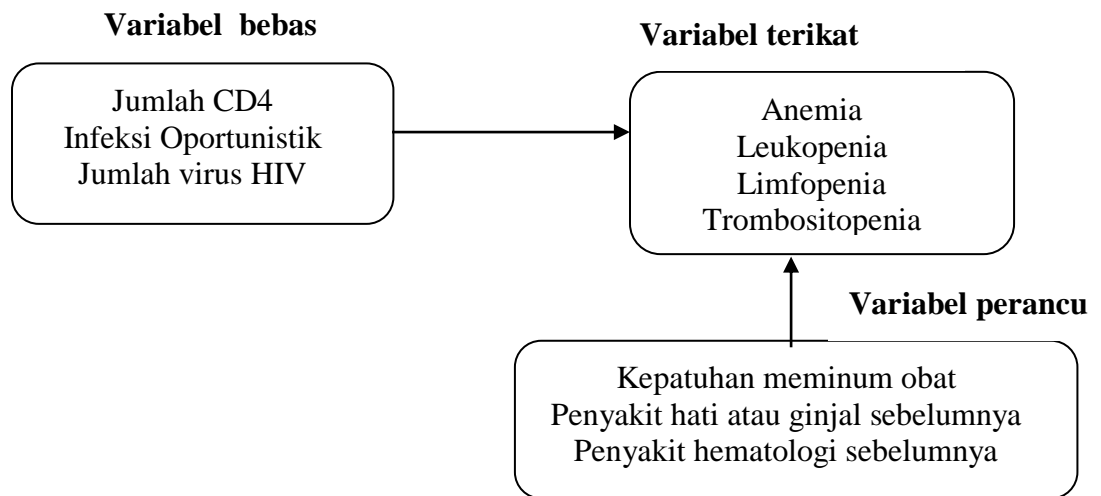
## KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL

### PENELITIAN, DAN HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka teori



### 3.2. Kerangka konsep



### 3.3. Variabel penelitian

1. Variabel bebas : Jumlah CD4, Infeksi Oportunistik, Jumlah virus HIV
2. Variabel terikat : Anemia, Leukopenia, Limfopenia, Trombositopenia
3. Variabel perancu : Kepatuhan meminum obat, Penyakit hati atau ginjal sebelumnya, Penyakit hematologi sebelumnya

### 3.4. Hipotesis penelitian

Jumlah CD4, infeksi oportunistik, dan jumlah virus HIV berhubungan dengan abnormalitas hematologi pada pasien infeksi HIV.