

TESIS
HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DENGAN KADAR HEPCIDIN
SERUM PADA PASIEN YANG TERINFEKSI HIV
DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

*RELATIONSHIP BETWEEN CD4 CELL COUNTS AND SERUM HEPCIDIN IN
HIV PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

Disusun dan Diajukan oleh:

FITRIANI S

C015192015



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
AKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2024



**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DENGAN KADAR HEPSIDIN
SERUM PADA PASIEN YANG TERINFEKSI HIV
DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*RELATIONSHIP BETWEEN CD4 CELL COUNTS AND SERUM HEPICIDIN IN
HIV PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh:

**FITRIANI S
C015192015**

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DENGAN KADAR HEPSEDIN SERUM PADA PASIEN
YANG TERINFEKSI HIV DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

*RELATIONSHIP BETWEEN CD4 CELL COUNTS AND SERUM HEPSEDIN IN HIV
PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

Disusun dan diajukan oleh :

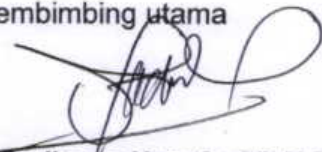
FITRIANI S

Nomor Pokok : C015192015

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 25 Juni 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing utama



Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002

Pembimbing pendamping



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

Ketua Program Studi Spesialis 1



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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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 : Fitriani S
NIM : C015192015
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar Hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian 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, 25 Juni 2024

Yang Menyatakan,


dr. Fitriani S



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa 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 terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti 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 dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi dan memberikan nasehat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu melaksanakan pendidikan saya selama ini, serta selalu memberikan petunjuk dan bimbingan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, juga mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai penguji pada karya akhir saya yang senantiasa meluangkan waktunya untuk mendidik, mengarahkan, dan memberi nasehat selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.



Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji pada karya akhir saya. Terima kasih menjadi sosok guru sekaligus orang tua yang senantiasa mengajar,

membimbing dan memberikan nasihat kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, SpP (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.d, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu penyakit dalam **dan dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam terpilih, terimakasih atas bimbingan dan arahnya selama saya menempuh proses pendidikan.
8. **Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, SpJP** selaku pembimbing akademik dan pembimbing tugas referat 1 saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan motivasi kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr.dr.Nur Ahmad Tabri,SP.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku pembimbing tugas referat 2 saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan motivasi kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku pembimbing utama karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi guru dan orang tua yang selalu menyediakan waktunya dalam membimbing, mengoreksi, memberikan arahan dan motivasi selama proses pembuatan karya akhir ini sehingga saya dapat mampu menyelesaikan pendidikan ini.
11. **Dr.dr. Andi Fachruddin Benyamin, SpPD, K-HOM** selaku pembimbing kedua karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi guru dan orang tua yang selalu menyediakan waktunya dalam membimbing, mengoreksi, memberikan n dan motivasi selama proses pembuatan karya akhir ini sehingga saya mampu menyelesaikan pendidikan ini.



12. **dr. Arifin Seweng, M.PH** selaku pembimbing statistic saya. Terima kasih atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan arahan, bimbingan dan koreksi selama proses penyusunan karya akhir saya.
13. **Dr.dr.Himawan Sanusi, SpPD, K-EMD** selaku pembimbing tugas laporan kasus saya selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan motivasi, koreksi, arahan serta bimbingan untuk perbaikan dan penyempurnaan tugas saya.
14. **dr.Sahyuddin Saleh, SpPD, K-HOM** selaku pembimbing pembacaan tugas Paper Nasional saya. Terima kasih atas kesediaan waktunya dalam memberikan bimbingan, arahan koreksi dan motivasi selama pembuatan tugas paper nasional saya.
15. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
16. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RS. Dayaku Raja (Kota Bangun) atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
17. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Ibu Fira, Kak Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih
18. Petugas laboratorium RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. PTN UNHAS yang senantiasa turut membantu selama proses penelitian saya, kepada Kak Rahmat dan Kak Uli, saya ucapkan bayak terima kasih.
19. **Teman Angkatan Januari 2020 (KP16)** : dr. Indra, dr. Arief, dr. Dzulfikar, izqullah, dr. Ilham, dr. Wahyu, dr. Robi, dr. Endang, dr. Elvira, dr. nda, dr. Aulia, dr. Puspa, dr. Wulan, dr. Dian dan dr. Renny. Terima



kasih untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan menguatkan dalam menjalani proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam.

20. **Teman Seperjuangan di BOARD 49** : dr. Indra ,dr. Ilham, dr. Rizquillah, dr. Elvira, dr. Edwinda, dr. Aulia, dr. Puspa, dr. Dian, dr. Renny, dr. Rubi, dr. Ika, dr. Fitrah, dr. Ridho, dr. Luthfi. Terima kasih atas kerjasamanya dalam belajar bersama dan saling mendukung selama persiapan sampai dengan pengumuman kelulusan.

21. **Teman sejawat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.** Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan ini tidak lupa saya menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya pada kedua orang tua saya : **H.Syamsul Alam,S.E** dan **Hj.Berlian** serta kedua mertua saya : **H.Syamsuddin Mannu dan Hj.Hapsah Samporang.** Terima Kasih atas segala doa, dukungan dan pengorbanan yang tanpa pamrih dalam membantu saya menyelesaikan proses pendidikan dokter spesialis ini.

Terima kasih pula kepada Suami saya tercinta dan terkasih **Yasir Syamsuddin,** anak-anak kami tercinta **Muh.Adelard Ibnu Yasir, Muh. Adskhan Zaydan Yasir, Syafa Az-Zahrah Ayra Yasir dan Safwa Azizah Ayna Yasir,** yang selalu memberikan dukungan dengan sabar, ikhlas dan senantiasa meberikan doanya selama menempuh masa pendidikan. Kepada saudara – saudara saya, **Syafruddin Syamsul, Mardiana Nur, dr.Rahmad Syamsul dan Ulfiani,S.Ked** serta seluruh **Keluarga Besar,** terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan doa agar ilmu yang saya dapatkan ini kiranya memberikan manfaat dan berkah bagi banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmatnya bagi kita semua. Amin.

Makassar, 25 Juni 2024



Fitriani S

ABSTRAK

Latar belakang: HIV masih menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global terutama di Indonesia dan banyak negara di seluruh dunia. WHO melaporkan bahwa terdapat sekitar 39 juta pasien HIV pada akhir tahun 2022. LCD4 adalah target utama dari infeksi HIV dan menyebabkan kerusakan sistem kekebalan tubuh. Hepsidin adalah hormon peptida antimikroba yang disintesis oleh hati sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi dan mengatur homeostasis zat besi. Ekspresi hepsidin difasilitasi oleh IL-6 yang diproduksi selama inflamasi dan merupakan faktor risiko untuk perkembangan dan patogenesis penyakit HIV-1. Data mengenai kadar hepsidin pada pasien yang terinfeksi HIV masih jarang dilaporkan tetapi saat ini terbukti meningkatkan transkripsi HIV-1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah sel CD4 dan kadar Hepsidin serum pada pasien HIV.

Metode: Pengambilan sampel menggunakan consecutive sampling, dengan sampel CD4 dan serum hepsidin pada pasien HIV di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan menggunakan metode Flowcytometry untuk CD4 dan metode ELISA untuk serum hepsidin. Tes korelasi Pearson dilakukan.

Hasil: Sebanyak 45 kasus diikutsertakan dalam penelitian ini. Terdapat kecenderungan semakin rendah jumlah sel CD4 semakin tinggi kadar hepsidin serum tapi tidak signifikan secara statistik. Kadar hepsidin serum di temukan lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi HIV yang disertai dengan anemia, namun tidak signifikan secara statistik. Pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV dan pasien Naïve ARV tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara jumlah sel CD4 dan kadar hepsidin serum.

Kesimpulan : Pada pasien HIV ditemukan kadar hepsidin lebih rendah pada CD4<200 sel/ μ L namun tidak signifikan.

Kata kunci : Infeksi HIV, CD4, Hepsidin, Inflamasi



ABSTRACT

Background and aim: HIV remains a major global public health issue in Indonesia and many countries in the world. WHO reports that an estimated 39 million people were living with HIV at the end of 2022. CD4 is the primary target of HIV infection and causes impairment of the immune system. Hepcidin is an antimicrobial peptide hormone synthesized by the liver in response to inflammatory stimuli and regulates iron homeostasis. Hepcidin expression is facilitated by IL-6 produced during inflammation and is a risk factor for HIV-1 disease progression and pathogenesis. Data regarding hepcidin levels in HIV-infected patients is still rarely reported but currently shown to increase HIV-1 transcription. This study aims to determine the relationship between CD4 cell counts and serum hepcidin levels in HIV patients.

Methods: The study includes 45 subjects with HIV patients. Sampling using consecutive sampling, with CD4 and serum hepcidin samples in HIV patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital. Laboratory tests were conducted using the Flowcytometry method for CD4 and the ELISA method for hepcidin serum.

Results: A total of 45 cases were included in this study. There was a tendency that the lower the CD4 cell count the higher the serum hepcidin level but not statistically significant. Serum hepcidin levels were found to be higher in HIV-infected patients with anemia, but not statistically significant. There was no significant correlation between CD4 cell count and serum hepcidin levels in HIV patients receiving ARV therapy and ARV naïve patients.

Conclusions: In HIV patients, lower hepcidin levels were found in CD4 <200 cells/ μ L but not significant

Keywords: HIV infection, CD4, Hepcidin, Inflammation.



DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ixx
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)	4
II.1.2 Patogenesis HIV	4
II.1.3 Diagnosis HIV.....	6
II.2 Hepsidin	6
II.2.1 Mekanisme Aksi Hepsidin	7
II.3 Keterlibatan zat besi dalam siklus hidup HIV.....	8
II.4 Hubungan Hepsidin dan HIV	9
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN	11
HIPOTESIS PENELITIAN	11
erangka Teori	11
erangka Konsep.....	12
OLOGI PENELITIAN	13



IV.1	Desain Penelitian	13
IV.3	Populasi Penelitian	13
IV.4	Kriteria Inklusi.....	13
IV.6	Metode Pengambilan Sampel	14
IV.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	14
IV.9	Analisis Data.....	15
IV.11	Alur Penellitian.....	16
HASIL PENELITIAN		17
V.1	Karakteristik subjek penelitian	17
V.2	Korelasi pasien HIV berdasarkan dari hasil CD4 dengan hepsidin	18
V.4	Peran faktor perancu terhadap Hepsidin	20
PEMBAHASAN.....		21
PENUTUP		24
VII.1	Ringkasan	24
VII.2	Kesimpulan	24
VII.3	Saran.....	24
DAFTAR PUSTAKA.....		25



DAFTAR SINGKATAN

- HIV: Human Immunodeficiency Virus
WHO: World Health Association
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome
ACD: Anemia chronic disease
CD4: Cluster Differentiation 4
HAMP: Hepcidin antimicrobial peptide
Gp120 :Glikoprotein 120
CMI: Cell-Mediated Immunity
CTLs: Cytotoxic T Lymphocyte
NK Cell: Natural Killer cell
CIA: Chemiluminescence Immunoassays
FPN 1: ferroportin
STAT-3: *signal transducer and activator of transcription 3*
TfR1: Transferrin Receptor
LPS : lipopolisakarida
IL: Interleukins
m-HJV : Isoform membran hemojuvelin
BMP: Bone morphogenetic protein
ART: Anti-Retroviral Therapy



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	16
Tabel 2. Korelasi Jumlah CD4 dengan Kadar Hepsidin menurut Status Terapi	19
Tabel 3. Perbandingan Kadar Hepsidin menurut Jumlah CD4 dan Status Terapi	20
Tabel 4. Perbandingan Kadar Hepsidin menurut Faktor Perancu.....	20



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Struktur utama hepsidin manusia.....	6
Gambar 2	Hepsidin sebagai sentral regulator homeostasis besi sistemik	8
Gambar 3	Keterlibatan zat besi dalam siklus hidup HIV.....	9
Gambar 4.	Korelasi antara pasien HIV dengan hasil CD4 <200 cell/uL serta CD4 >= 200 cell/uL dengan kadar hepsidin.....	18
Gambar 5.	Perbandingan Kadar Hepsidin menurut CD4.....	19



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency virus (HIV) masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global yang utama di Indonesia dan banyak negara di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan ada sekitar 39 juta pasien HIV pada akhir tahun 2022.¹ Sel Limfosit CD4 merupakan target utama infeksi HIV karena virus mempunyai afinitas terhadap molekul permukaan CD4, dan menyebabkan penurunan kemampuan imunitas tubuh baik imunitas bawaan maupun imunitas yang didapat, sehingga terjadi disfungsi imun.² Replikasi HIV merupakan penyebab utama keadaan peradangan kronik pada penderita HIV, dimana terjadi peningkatan penanda inflamasi dan aktivasi imun.³

Hepsidin merupakan hormon peptida anti-mikroba yang disintesis oleh hati sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi dan pengatur homeostasis zat besi.⁴ Hepsidin mengatur keseimbangan zat besi sistemik dengan mengikat dan menginduksi internalisasi dan degradasi ferroportin, saluran zat besi di permukaan enterosit, makrofag, dan hepatosit, yang penting dalam ekspor zat besi ke dalam plasma.⁵ Regulator fisiologis zat besi seluler seperti ferroportin dan hepsidin mungkin merupakan regulator HIV-1.⁶

Hepsidin tidak hanya berperan penting dalam integrasi metabolisme zat besi, tetapi juga menyediakan hubungan penting dengan respon imun terhadap infeksi dan peradangan.⁷ Peradangan kronik pada penderita HIV terjadi peningkatan berbagai sitokin antara lain IL-1, IL-6 dan TNF-alfa. TNF-alfa dan IL-6 secara langsung berhubungan dengan tingginya kadar HIV RNA.³ Ekspresi hepsidin difasilitasi oleh IL-6 dan sitokin lain yang dihasilkan selama peradangan, dan peradangan yang mendasari merupakan faktor risiko untuk perkembangan dan patogenesis penyakit HIV-1.⁶ Data mengenai kadar hepsidin pada pasien terinfeksi HIV jarang dilaporkan dan ditemukan berhubungan dengan ferroportin.⁸ Hepsidin saat ini terbukti meningkatkan transkripsi HIV-1 limfosit dan sel-T melalui degradasi ferroportin dengan peningkatan pada zat besi intraseluler.⁶



Beberapa penelitian mengenai kadar serum hepsidin yang meningkat pada pasien HIV telah dilaporkan. Penelitian I ketut dkk (2019) melaporkan kadar hepsidin serum yang tinggi dan jumlah CD4 <350 sel/ μ L merupakan faktor risiko anemia penyakit kronik (ACD) pada pasien HIV dengan terapi antiretroviral.⁹ Pada penelitian lain oleh Kerkhoff dkk (2016) juga melaporkan konsentrasi hepsidin yang tinggi sangat terkait dengan penyakit diseminata, anemia, dan prognosis yang buruk pada pasien dengan tuberkulosis terkait HIV, dan peningkatan regulasi hepsidin yang signifikan selama fase akut dan fase kronik infeksi HIV-1.¹⁰ Pada penelitian Armitage dkk (2014) menemukan bahwa hepsidin meningkat selama fase akut infeksi HIV-1, kadar awal hepsidin dapat memprediksi viral load virus di kemudian hari, dan hepsidin tetap tinggi bahkan pada orang yang terinfeksi kronis dan menerima terapi antiretroviral.¹¹ Pada penelitian Minchella dkk (2015) menemukan bahwa tingkat median hepsidin serum pada pasien terinfeksi HIV dengan anemia lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami anemia.¹²

Berbeda dengan penelitian diatas, pada penelitian Roldan dkk (2017) yaitu tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada kadar hepsidin dan IL-6 pada pasien HIV dengan terapi antiretroviral dan dengan anemia ringan.¹³ Pada penelitian lain yaitu pada penelitian Masaisa dkk (2011) melaporkan subjek dengan ferroportin Q248H memiliki nilai yang jauh lebih rendah untuk hepsidin serum dibandingkan subjek yang tidak mengalami mutasi, hal tersebut jarang terjadi karena seperti yang diketahui faktor dalam produksi hepsidin adalah peradangan / infeksi dan penurunan regulasi hepsidin diperkirakan terjadi pada anemia atau kekurangan zat besi.⁸ Pada penelitian terbaru Szymczak dkk (2021) menunjukkan pasien dengan infeksi HIV-1 asimtomatik tidak menyebabkan perubahan metabolisme zat besi yang penting secara klinis atau peningkatan produksi hepsidin, kadar hepsidin menurun pada pasien dengan terapi antiretroviral.¹⁴

Penelitian penelitian diatas menunjukkan peningkatan kadar hepsidin pada dengan infeksi HIV tahap lanjut yang disertai korelasi terbalik dengan 1 CD4, serta beberapa subjek penelitian menggunakan terapi ARV. Oleh



karena itu penelitian ini dibuat untuk membuktikan hubungan antara jumlah sel CD4 dengan kadar hepsidin serum pada pasien terinfeksi HIV.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV

I.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui jumlah CD4 pada pasien yang terinfeksi HIV di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 2) Mengetahui kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 3) Menganalisa hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV

I.4 Manfaat Penelitian

- Manfaat Akademik :

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmiah dan memberikan informasi mengenai seberapa besar hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV yang berobat di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

- Manfaat klinis :

Dengan mengetahui hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV yang berobat di RSUP Wahidin Sudirohusodo, diharapkan dapat menjadi suatu parameter tambahan yang dapat digunakan untuk mengetahui progresivitas infeksi

IV.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)

II.1.1 Definisi Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Berdasarkan strukturnya *Human Immunodeficiency virus* (HIV) termasuk family retrovirus yang merupakan kelompok virus RNA yang mempunyai berat molekul 0.7 kb. HIV terdiri dari suatu bagian inti yang berbentuk silindris yang dikelilingi oleh *lipid bilayer envelope*. Pada *lipid bilayer* tersebut terdapat dua jenis glikoprotein yaitu gp120 dan gp41. gp 120 berperan mengikat CD4 dan gp41 bertanggung jawab terhadap fusi antara virus dengan membran sel inang ketika virus akan memasuki sel inang (transmembran).²

II.1.2 Patogenesis HIV

HIV memiliki enzim reverse transcriptase (RNAs-dependent DNA polymerase). Melalui peran enzim ini HIV mampu mengubah informasi genetik dari RNA ke DNA sehingga terbentuk provirus. Perubahan informasi genetik tersebut diintegrasikan ke dalam inti sel target. HIV juga memiliki kemampuan untuk memanfaatkan mekanisme yang sudah ada di dalam sel target untuk mengkopinya sendiri sehingga terbentuk virus baru dan matur yang memiliki karakter HIV.²

HIV mempengaruhi hampir semua aspek dalam sistem imun manusia, baik imunitas bawaan maupun imunitas adaptif yang spesifik baik seluler maupun humoral, sehingga terjadi disfungsi imun. Respon imun untuk menekan replikasi HIV ternyata mengakibatkan aktivitas sistem imun kronik sehingga berdampak patologi pada tubuh manusia. HIV menimbulkan patologi penyakit melalui beberapa mekanisme, antara lain terjadinya defisiensi imun yang menimbulkan infeksi oportunistik, terjadinya reaksi autoimun, reaksi hipersensitivitas dan kecenderungan terjadinya malignansi pada stadium lanjut. Hipotesis peranan

imun kronik dan inflamasi kronik adalah hipotesis yang berkaitan dengan an langsung antara tingginya aktivasi imun kronik dengan progresifitas

3



Sel limfosit CD4 merupakan target utama pada infeksi HIV. Sel ini berfungsi sentral dalam sistem imun. Pada mulanya sistem imun dapat mengendalikan infeksi HIV, namun dalam perjalanan penyakit HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel CD4, terganggunya homeostatis dan fungsi sel-sel lainnya dalam sistem imun tersebut, yang akan menimbulkan berbagai gejala terutama gangguan fungsi imunitas seluler, disamping imunitas humoral karena gangguan sel T helper untuk mengaktivasi sel limfosit B.³

Berbagai faktor berperan dalam penurunan jumlah sel limfosit CD4+ antara lain efek sitopatik langsung HIV terhadap sel CD4+ dan progenitorinya, induksi apoptosis melalui aktivasi imun, destruksi stem sel dan sel stroma sumsum tulang, sitotoksitas sitokin, destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar thymus sehingga produksi sel baru tidak terjadi. Selain itu juga berperan aktivitas anti sel CD4+ sitotoksik (sel CD4, CD8, dan sel NK) dan autoantibodi anti sel CD4. Adanya efek tidak langsung dari aktivasi imun akan menimbulkan hilangnya sel limfosit T CD4 dengan lebih cepat karena adanya apoptosis pada limfosit T CD4 yang tidak terinfeksi HIV.³

Untuk mengatasi organisme intraselular diperlukan respon imunitas seluler yang disebut *Cell Mediated Immunity* (CMI). Fungsi ini dilakukan oleh sel makrofag dan CTLs (*Cyotoxic T Lymphocyte*) yang teraktivasi oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4. Demikian juga sel NK (*Natural Killer*), yang berfungsi membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel ganas secara tidak spesifik membunuh sel antibodi melalui mekanisme *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC). Namun pada infeksi HIV mekanisme ini tidak berjalan seperti biasa.³

Pada Sel Th dimana jumlah dan fungsinya akan menurun. Pada umumnya indikator AIDS tidak terjadi sebelum jumlah CD4 mencapai 200/uL bahkan sebagian besar setelah CD4 mencapai 100/uL. Pada makrofag fungsi fagositosis dan kemotaksisnya menurun, termasuk juga kemampuannya menghancurkan organisme intraselular, misalnya candida albicans dan toksoplasma gondii. Pada

toksis kemampuan menghancurkan sel yang terinfeksi virus menurun, pada stadium lanjut, sehingga terjadi reaktivasi virus yang tadinya laten, g terjadi diferensiasi sel ke arah keganasan.³

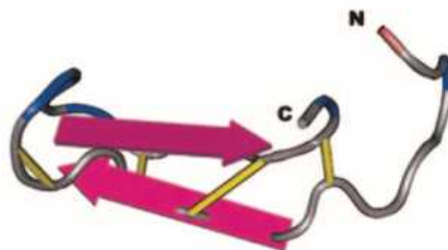


II.1.3 Diagnosis HIV

Tes Serologis untuk mendeteksi antibodi HIV yang umum di gunakan yaitu pemeriksaan Enzyme linked immunosorbent assays (ELISAs), tes cepat dan western blots (WBs). Untuk mendiagnosis infeksi HIV secara akurat, tes ini digunakan dalam urutan atau algoritme tertentu. Selain itu, Chemiluminescence Immunoassays (CIA), Immuno Floresent Assays, dan Line Immunoassays juga tersedia untuk deteksi antibodi HIV spesifik. Tes laboratorium yang saat ini tersedia untuk memantau stadium dan perkembangan infeksi HIV antara lain yaitu tes imunologik dengan penghitungan sel T CD4 dan tes virologi dengan tes beban RNA HIV serta Uji Lainnya (Pengukuran HIV p24, uji aktivitas Reverse Transcriptase). Peningkatan replikasi HIV menyebabkan penurunan sel CD4 secara progresif, yang merupakan target utama infeksi HIV.¹⁵

II.2 Hepsidin

Hepsidin berasal dari kata hep yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan cidin yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba (mikrobisida) . Hepsidin merupakan hormon peptida anti-mikroba yang disintesis oleh hati sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi dan pengatur homeostasis besi. Bentuk bioaktif hepsidin yang matang adalah peptida dari 25 asam amino yang berasal dari prekursor (pra-prohepsidin) dari 84 asam amino yang mengalami dua pembelahan enzimatik pada bagian terminal C. Hormon ini pertama kali ditemukan dalam urin dan serum manusia. Hepsidin mempunyai berat molekul yang kecil dan karena ukuran yang kecil ini, maka hepsidin dapat lolos pada filtrasi glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urin.^{4,16,17}



Gambar 1. Struktur utama hepsidin manusia.⁴



II.2.1 Mekanisme Aksi Hepsidin

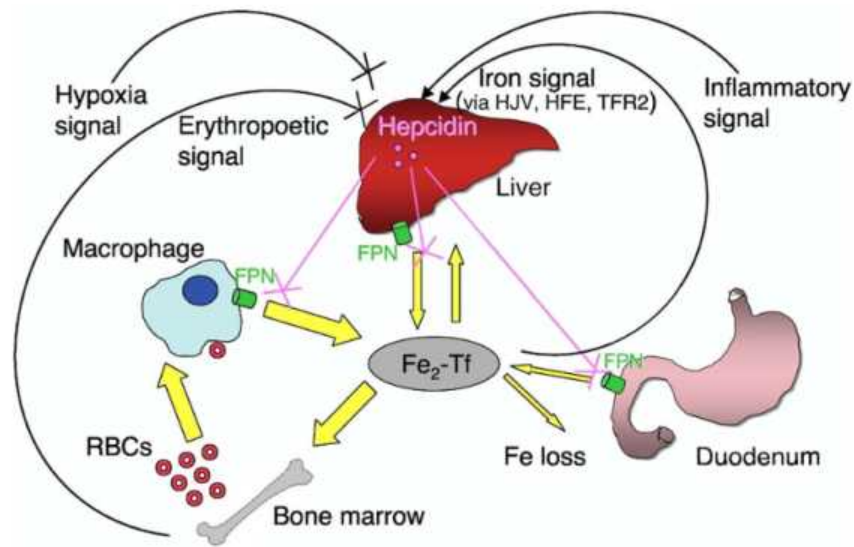
Aktivitas hepsidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin (FPN 1). Ferroportin 1 merupakan reseptor untuk hepsidin dan pengikatan hepsidin menyebabkan ferroportin diinternalisasi dan terdegradasi di endolysosomes. Aksi hepsidin ferroportin mengontrol masuknya besi ke sirkulasi dari sumber makanan, hepatosit maupun makrofag. Mekanisme kerja ini tergantung dari cadangan zat besi dalam tubuh, jika cadangan zat besi cukup atau banyak, maka terjadi peningkatan produksi hepsidin sehingga terjadi penghambatan absorpsi zat besi di intestinal. Sebaliknya jika cadangan zat besi rendah, maka produksi hepsidin akan ditekan sehingga terjadi peningkatan absorpsi zat besi di intestinal, dengan demikian kadar plasma besi dapat dikontrol, dan homeostasis metabolisme zat besi dalam tubuh akan terjaga.^{16,20}

Regulasi hepsidin yang berkaitan dengan inflamasi yaitu terjadi pelepasan interleukin-6, yang akan menginduksi hepatosit untuk memproduksi hepsidin. Induksi hepsidin oleh IL-6 menyebabkan aktifnya *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) dan selanjutnya STAT3 mengalami fosforilasi membentuk STAT3-fosforilasi akan menginduksi pembentukan hepsidin.^{16,20} Produksi hepsidin juga distimulasi oleh peradangan, sehingga menahan zat besi dari patogen yang menyerang pada saat infeksi, tetapi juga menyebabkan hipoferremia anemia pada penyakit kronis.⁵

Produksi hepsidin distimulasi oleh zat besi (melalui protein hemokromatosis HFE, hemojuvelin (HJV), dan reseptor transferin 2 (TFR2) sebagai loop umpan balik negatif untuk mempertahankan kadar besi dalam keadaan stabil.⁵ Pada peningkatan penyimpanan zat besi dimana dalam kondisi normal, ekspresi gen HAMP diatur oleh jalur BMP/SMAD dan STAT3. BMP diaktifkan oleh peningkatan kadar besi yang bersirkulasi, berikatan dan membentuk kompleks dengan reseptor BMP serin/treonin kinase tipe I dan II sel di hepatosit, yang menghasilkan fosforilasi reseptor protein SMAD (R-SMADs). Phospho-R-SMADs membentuk kompleks dengan SMAD4, yang bertranslokasi

ke nukleus dan mengaktifkan transkripsi gen HAMP. Isoform membran hemojuvelin (m-HJV) sebagai ko-reseptor BMP juga berperan dalam regulasi ekspresi hepsidin melalui jalur BMP/SMAD.¹⁶





Gambar.2 Hepsidin sebagai sentral regulator homeostasis besi sistemik⁵

II.3 Keterlibatan zat besi dalam siklus hidup HIV

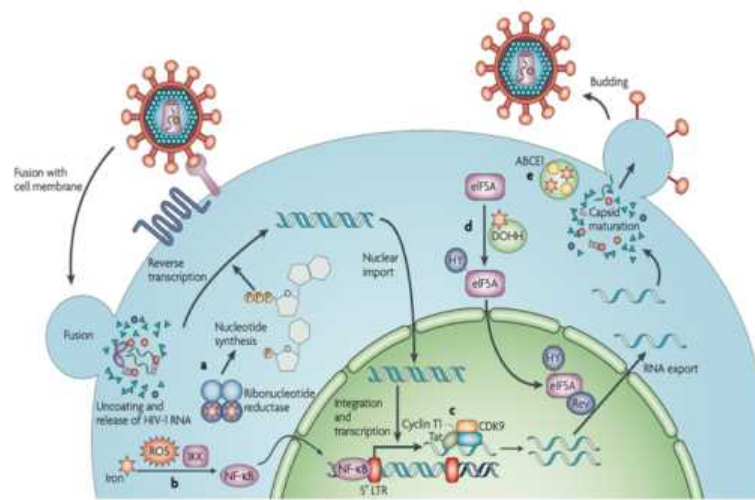
Lima proses *iron-dependent* dan regulasi besi dalam replikasi HIV ditunjukkan pada gambar 3 yaitu :¹⁸

- Virus berikatan dengan CD4 dan ko-reseptornya, terjadi fusi, dan masuknya sel, yang menyebabkan RNA virus ditranskripsi balik menjadi DNA. Proses ini membutuhkan dNTP (deoxynucleotide triphosphate) yang dihasilkan oleh reduktase ribonukleotida protein yang bergantung pada zat besi
- DNA HIV diintegrasikan ke dalam genom inang, faktor nuklear (NF) - κ B yang mengikat ke 5' long-terminal repeat (LTR) memediasi transkripsi gen virus. Besi dapat mengaktifkan NF- κ B dengan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan aktivasi I κ B kinase (IKK), yang menyebabkan lokalisasi NF- κ B ke nukleus.
- Transkripsi yang efisien dari genom HIV yang terintegrasikan melibatkan protein transaktivator HIV Tat, dan berinteraksi dengan CDK9 dan siklin T1. Dalam kondisi zat besi seluler yang rendah, CDK9 dan siklin T1 berdisosiasi dan penurunan aktivitas Tat.
- Eksresi gen structural HIV memerlukan protein HIV Rev dan ko-faktornya yaitu eIF5a, sebuah protein inang yang terlibat dalam inisiasi, adalah satu-satunya protein yang diketahui mengandung asam o hipusin (HY). HY berasal dari modifikasi residu lisin pasca-translasi



yang dilakukan oleh dua enzim, sintetase hipusin dan deoksihipusin hidroksilase (DOHH), yang bergantung pada zat besi. Penghambatan sintesis HY menghambat replikasi HIV.

- e. Pembentukan protein kapsid Gag menjadi virion matur membutuhkan protein sel inang ABCE1, sebuah ATPase pengikat besi dengan peran penting dalam translasi. Pada sel yang terinfeksi HIV-1, ABCE1 ditemukan di pinggiran sel dekat virion yang matang atau bertunas dan mengatur pematangan kapsid dengan mengubah aktivitas protease HIV.



Gambar.3 Keterlibatan zat besi dalam siklus hidup HIV¹⁸

II.4 Hubungan Hepsidin dan HIV

Peningkatan konsentrasi hepsidin terdeteksi pada pasien dengan infeksi kronis dan penyakit inflamasi berat. Hubungan peningkatan konsentrasi hepsidin dengan anemia telah ditemukan pada pasien yang menderita peradangan kronis, penyakit ginjal kronis, dan kanker. Selain itu, peradangan sistemik akut yang disebabkan oleh endotoksemia eksperimental pada manusia mengakibatkan peningkatan pelepasan hepsidin, terkait dengan penurunan zat besi serum.¹⁹

Peningkatan ekspresi hepsidin mungkin merupakan konsekuensi dari peradangan, hepsidin sistemik yang lebih tinggi dan transfer besi yang dihasilkan

ulasi ke makrofag juga dapat berkontribusi pada pengembangan HIV peningkatan penyebaran HIV dan penghancuran sel CD4.⁴

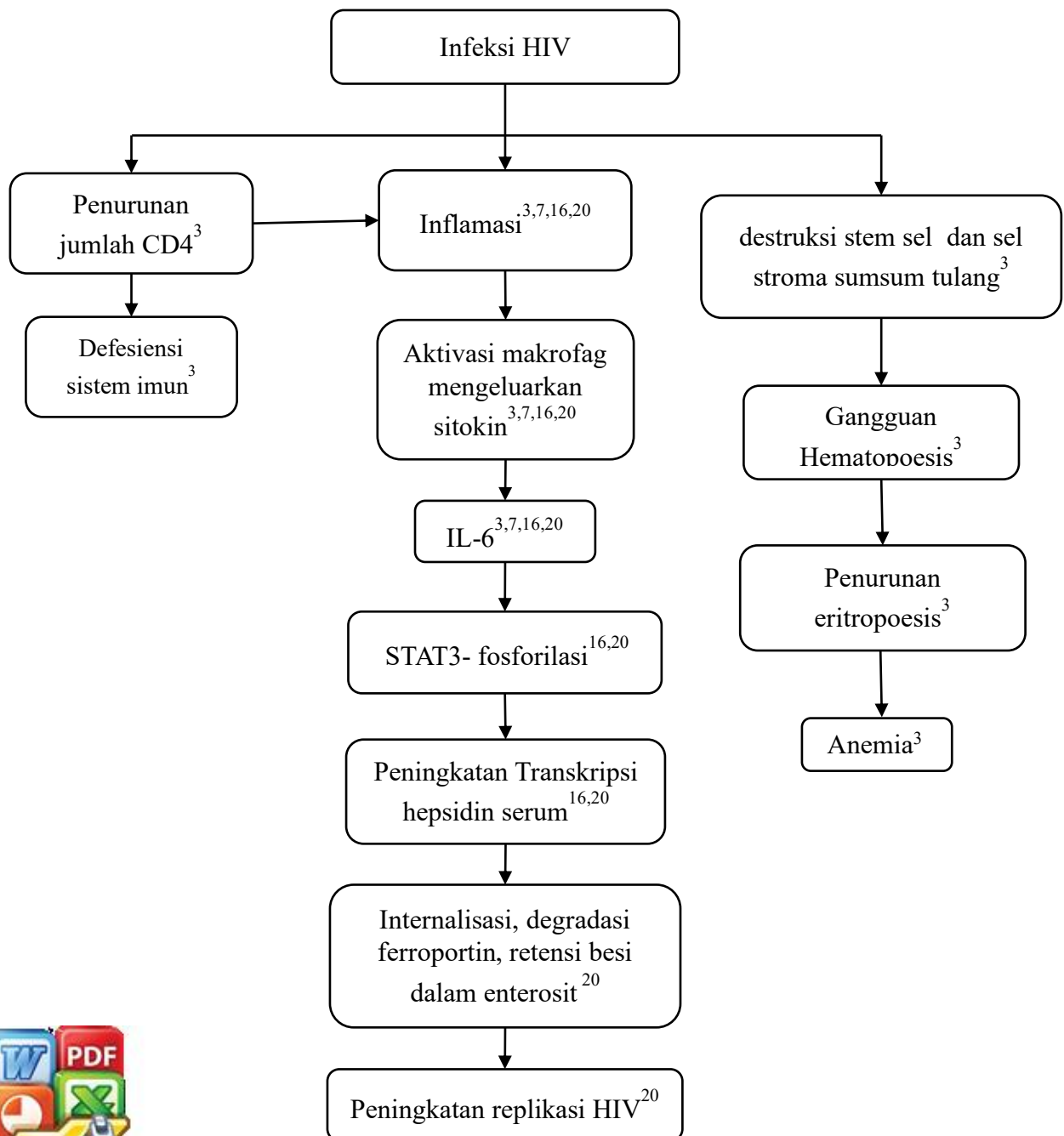


Inflamasi merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi antara lain IL-6, yang disekresikan menginduksi ekspresi hepsidin dan dilepaskan dari hati ^{7,20}. Induksi hepsidin oleh IL-6 menyebabkan aktifnya *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) dan selanjutnya STAT3 mengalami fosforilasi membentuk STAT3-fosforilasi akan menginduksi pembentukan *hepsidin*^{16,20}. Aktivitas hepsidin menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin pengekspor besi yang diekspresikan oleh enterosit dan makrofag, mengakibatkan penghambatan penyerapan zat besi dan mobilitas simpanan zat besi dalam hepar dan makrofag. Oleh karena itu, peningkatan retensi zat besi makrofag selama kondisi berat dapat menjadi sumber zat besi untuk membantu replikasi virus dan semakin memperparah penyakit dalam lingkaran umpan balik yang positif. Selain itu, retensi zat besi yang dimediasi oleh hepsidin dalam limfosit juga dapat meningkatkan replikasi HIV-1 ²⁰.

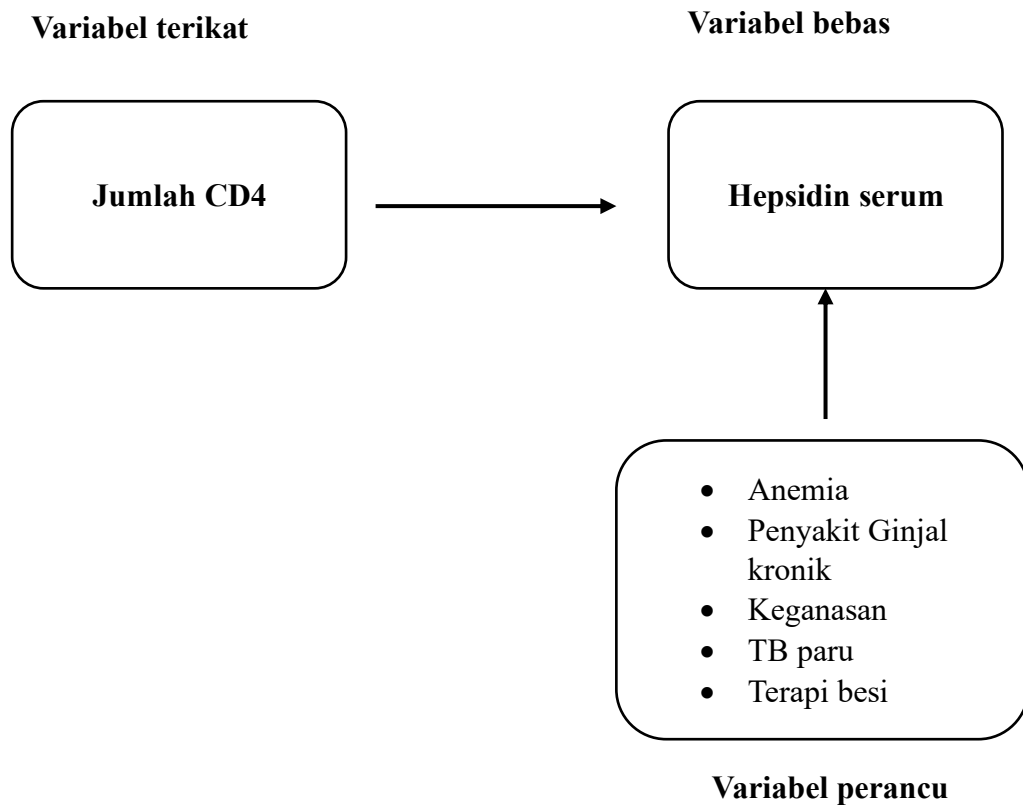


BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN
HIPOTESIS PENELITIAN

III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



III.3 Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini diajukan suatu hipotesis bahwa semakin rendah jumlah CD4 maka semakin tinggi kadar hepsidin serum pada pasien yang terinfeksi HIV

