

**Penurunan Imunitas Pasien Terinfeksi Human Immunodeficiency Virus Akibat Disbiosis Mikrobiota di Usus**

**Yonita Laty Aisyah**

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Indonesia;  
yonitalaty3@gmail.com (koresponden)

**Yessi Crosita Octaria**

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Indonesia; yessi@upnvj.ac.id

**A'immatul Fauziyah**

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Indonesia;  
aim\_fauziyah@yahoo.com

**Muhammad Rayhan Mahardika Prambudi**

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Indonesia;  
rayhanmhrdka155@gmail.com

**ABSTRACT**

*Gut microbiota dysbiosis is common in HIV-infected patients. Gut dysbiosis can reduce the body's ability to overcome inflammation in the gastrointestinal tract, thus affecting the immune response and disease complications in HIV-infected patients. The purpose of this review is to describe changes in the composition of the gut microbiota and its influence on the immune response in HIV-infected patients. This study is a systematic review using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Articles were obtained from Elsevier, PubMed, MDPI, and Scopus between 2014 and 2024. Finally, 478 articles were obtained, which were then selected gradually according to predetermined criteria, successfully obtained 6 articles. The obtained articles were compiled, analyzed, and concluded by looking for similarities, differences, providing insights, comparing, and summarizing. The results of this review indicate that gut dysbiosis occurs in HIV-positive patients with or without ART treatment, which can trigger the body's immune response and worsen disease complications in HIV-infected patients. HIV infection can cause gut microbial dysbiosis because the HIV virus attacks CD4+ T cells in the gastrointestinal tract, resulting in loss of immune function. Gut dysbiosis can also exacerbate HIV infection, as one sign of gut dysbiosis is an increase in Prevotella bacteria, which enhances CD4+ T cell activation in the colonic mucosa and triggers a chronic inflammatory response. In conclusion, understanding the role, effects, and molecular mechanisms between gut dysbiosis and HIV infection can provide new insights into the relationship between the microbiota and HIV infection and associated comorbidities.*

**Keywords:** gut dysbiosis; Human Immunodeficiency Virus; gut immunity

**ABSTRAK**

Disbiosis mikrobiota usus sering terjadi pada pasien infeksi HIV. Disbiosis usus dapat mengurangi kemampuan tubuh dalam mengatasi peradangan pada saluran cerna sehingga berpengaruh terhadap respon imun dan komplikasi penyakit pada pasien infeksi HIV. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk menggambarkan perubahan dalam komposisi mikrobiota usus dan pengaruhnya terhadap respon imun pada pasien infeksi HIV. Studi ini merupakan *systematic review* menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Artikel didapatkan dari Elsevier, PubMed, MDPI dan Scopus dalam rentang waktu 2014 sampai 2024. Akhirnya diperoleh 478 artikel yang kemudian diseleksi secara bertahap sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan berhasil didapatkan 6 artikel. Artikel yang diperoleh disusun, dianalisis, dan disimpulkan dengan mencari persamaan, perbedaan, memberikan pandangan, membandingkan dan merangkum. Hasil dari tinjauan ini menunjukkan bahwa disbiosis usus terjadi pada pasien HIV+ dengan atau tanpa penanganan ART yang dapat memicu respon imun pada tubuh dan memperburuk komplikasi penyakit pada pasien infeksi HIV. Infeksi HIV dapat menyebabkan disbiosis mikrobiota usus karena virus HIV menyerang sel T CD4+ di saluran pencernaan dan hal tersebut berakibat pada hilangnya fungsi imunitas. Disbiosis usus juga dapat memperburuk infeksi HIV karena salah satu tanda terjadinya disbiosis usus adalah peningkatan bakteri *Prevotella* yang meningkatkan aktivasi sel T CD4+ di mukosa usus besar dan memicu respon inflamasi kronis. Dapat disimpulkan bahwa memahami peran, efek, dan mekanisme molekuler antara disbiosis usus dan infeksi HIV dapat memberikan pemahaman baru terkait dengan hubungan mikrobiota pada infeksi HIV dan komorbiditas yang terkait.

**Kata kunci:** disbiosis usus; *Human Immunodeficiency Virus*; imunitas usus

**PENDAHULUAN**

Kumpulan dari seluruh mikroorganisme yang ada dalam suatu tempat disebut dengan mikrobioma. Mikrobioma yang berhubungan dengan konteks manusia disebut dengan mikrobiota. Organ usus pada manusia menjadi tempat yang memiliki jumlah mikrobiota terbanyak dalam tubuh manusia.<sup>(1)</sup> Mikrobiota dalam usus ini memiliki peran penting dalam tubuh diantaranya, seperti pencernaan makanan, regulasi fungsi endokrin, hingga membentuk dan mengaktifkan sistem imun sebagai pertahanan tubuh terhadap penyakit. Setiap individu memiliki keanekaragaman mikrobiota yang berbeda, hal tersebut didasari pada sumber bakteri pada masa kecil, gaya hidup, dan pola makan yang dianut oleh setiap individu.<sup>(2)</sup> Mikrobiota usus yang sehat ditandai dengan tingginya keanekaragaman taksa dan gen serta inti fungsional mikrobiota yang stabil.<sup>(3)</sup> Ketidakseimbangan mikrobiota dalam tubuh atau disebut dengan disbiosis dapat berpengaruh terhadap kesehatan manusia, termasuk meningkatnya risiko penyakit metabolik dan kejadian obesitas, hingga gangguan metabolik dan sistem imun.

HIV saat ini diketahui telah menjadi masalah kesehatan darurat global. Laporan dari Kementerian Kesehatan pada tahun 2023 mencatat bahwa kasus HIV di Indonesia mencapai 515.455 kasus.<sup>(4)</sup> Infeksi HIV berpengaruh terhadap kerusakan sistem imunitas tubuh yang ditandai dengan penurunan jumlah sel T CD4+. Sel T CD4+ merupakan target utama dari virus HIV dalam menginfeksi tubuh manusia. Sebanyak 60% sel T CD4+

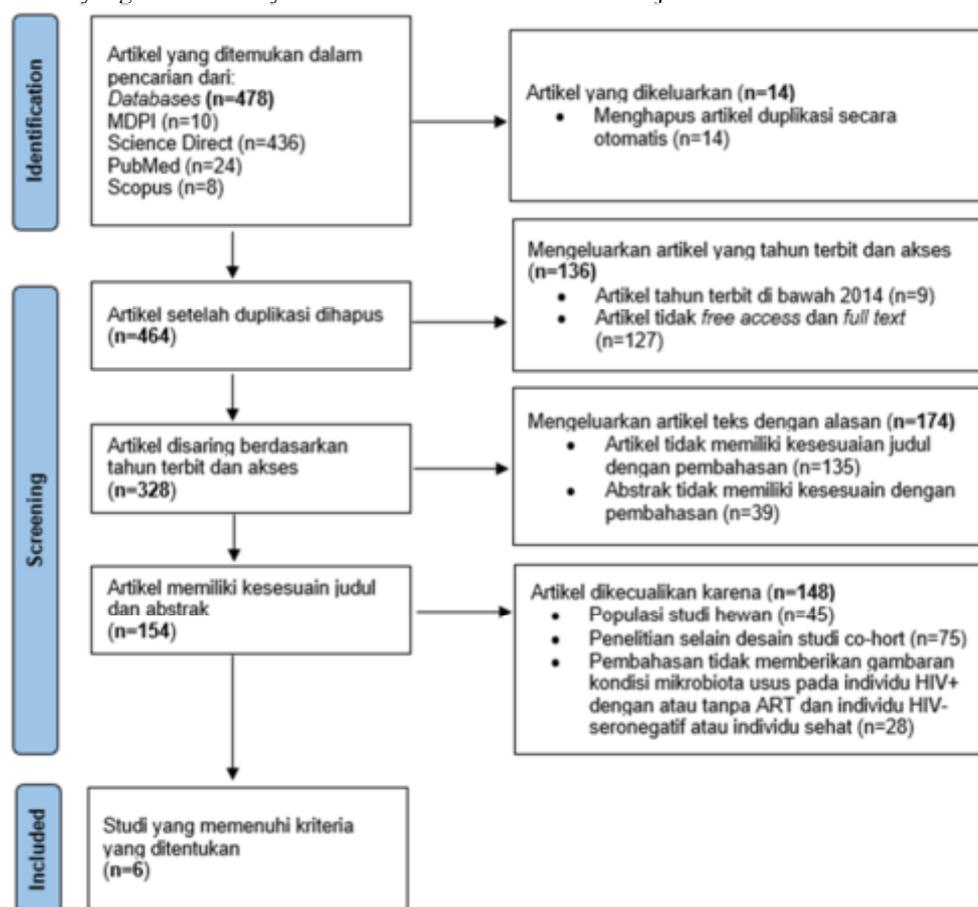
yang ada di dalam tubuh manusia diperkirakan menempati jaringan limfoid yang memiliki hubungan dengan usus sehingga penurunan sel T CD4+ yang pertama terjadi pada sel mukosa gastrointestinal selama fase akut infeksi HIV.<sup>(6)</sup> Berkurangnya jumlah sel T CD4+ di saluran pencernaan akan berakibat pada hilangnya fungsi imunitas di mukosa epitel saluran pencernaan yang pada akhirnya dapat mengubah komposisi mikrobiota usus.<sup>(6)</sup>

Hubungan antara mikrobiota usus dengan sistem kekebalan tubuh pada pasien HIV semakin mendapat perhatian dalam dunia penelitian. Zevin *et al.* (2016) melaporkan bahwa perubahan mikrobiota usus yang disebabkan oleh infeksi HIV paling sering ditandai dengan keanekaragaman mikrobiota yang menurun.<sup>(7)</sup> Berkurangnya ragam bakteri dari usus dapat mengurangi kemampuan pasien infeksi HIV untuk mengatasi peradangan pada saluran cerna dan hal tersebut akan berpengaruh terhadap perubahan subset sel T. Perubahan mikrobiota pada pasien HIV+ dipengaruhi oleh konsumsi ART, tetapi beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda. Pada penelitian Monaco *et al.* (2016) didapatkan hasil bahwa komposisi mikrobiota pasien HIV+ dengan ART menunjukkan pemulihan keanekaragaman mikrobiota usus dan hampir mirip dengan pasien HIV seronegatif dibandingkan dengan pasien HIV+ tanpa ART.<sup>(8)</sup> Lain hal dengan penelitian yang dilakukan oleh Lozupone *et al.* (2014) yang menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota pada pasien HIV+ dengan ART lebih mirip dengan pasien HIV+ tanpa ART dibandingkan dengan pasien HIV-seronegatif.<sup>(9)</sup>

Kedua hasil penelitian tersebut menyoroti kesenjangan dalam pemahaman mengenai efek ART terhadap mikrobiota usus pasien HIV+. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan pemulihan mikrobiota dengan ART, tetapi penelitian lain menjelaskan bahwa disbiosis usus masih menjadi masalah yang signifikan. Artikel ini bertujuan untuk mensintesis temuan-temuan dari berbagai penelitian yang mengeksplorasi peran mikrobiota usus dalam imunitas pasien HIV. Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan ini adalah untuk memberikan pemahaman terkait perubahan dalam komposisi mikrobiota usus pada pasien HIV dengan dan tanpa ART yang dapat memengaruhi respon imunitas. Memahami peran mikrobiota usus dan kaitannya dengan sistem imun pada pasien HIV memiliki signifikansi keterbaruan ilmiah yang berpotensi dalam pengembangan strategi terapi baru yang lebih efektif karena tidak hanya berfokus pada penekanan jumlah virus tetapi juga berperan pada pemulihan dan pemeliharaan kesehatan mikrobiota usus sehingga dapat meningkatkan kualitas dan keberlanjutan hidup pasien HIV.

## METODE

Dalam merancang dan melaksanakan tinjauan ini, pedoman yang digunakan adalah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) untuk jenis penelitian *co-hort* dengan teks lengkap yang dipublikasikan dan menyelidiki kondisi mikrobiota usus serta kaitannya dengan sistem imunitas pasien HIV. Namun, abstrak konferensi, studi *co-hort* yang tidak dipublikasikan, kuesioner, uji coba acak, dan studi deskriptif tidak diikutsertakan. Responden yang terlibat dalam penelitian ini meliputi pasien positif HIV dengan atau tanpa konsumsi ART serta pasien seronegatif HIV dengan usia lebih dari 18 tahun tanpa memandang jenis kelamin dan orientasi seksual yang memenuhi syarat untuk diikutsertakan dalam tinjauan ini.



Gambar 1. PRISMA Diagram Proses Pemilihan Studi

Hasil yang diukur adalah studi yang melaporkan kondisi mikrobiota usus pasien HIV dengan atau tanpa ART dan kaitannya dengan sistem imun tubuh. Pencarian artikel yang digunakan melalui database Elsevier, PubMed, MDPI, dan Scopus dari tahun 2014 sampai 2024. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah "Microbiome" OR "Microbiota" AND "Intestinal Immunity" OR "Immunity" AND "HIV" AND "Gut Dysbiosis" OR "Intestinal Dysbiosis" AND "CD4+ T Cells". Prosedur pengumpulan dan analisis diawali dengan penyaringan judul dan abstrak studi untuk mengidentifikasi studi yang berpotensi memenuhi syarat. Proses selanjutnya adalah penyaringan secara mandiri studi yang memiliki teks lengkap yang memenuhi syarat untuk diikutsertakan dalam tinjauan ini. Hasil dari penyaringan menggunakan metode PRISMA tersebut didapatkan artikel sebanyak 6 artikel. Studi yang digunakan dalam mengkaji kondisi mikrobiota usus pada pasien HIV adalah metode *co-hort* yang mengamati perubahan komposisi mikrobiota usus pada pasien HIV dan kaitannya dengan respon imun. Artikel yang relevan diidentifikasi berdasarkan tahun terbit, *full text*, judul, dan abstrak. Selanjutnya artikel-artikel yang memiliki kesesuaian judul dan abstrak ditinjau kembali dan artikel dengan populasi non-manusia, studi desain non-cohort, dan pembahasan yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian akan dieliminasi. Pada akhirnya, enam artikel disertakan dalam *systematic review* ini (Gambar 1).

## HASIL

Karakteristik studi yang diikutsertakan sudah terangkum dalam Tabel 1. Studi tersebut menggunakan desain studi *co-hort* yang berfokus pada perubahan mikrobiota usus pada pasien HIV+ dengan atau tanpa ART, HIV-seronegatif, dan HIV-. Penggunaan desain studi *co-hort* memungkinkan untuk membandingkan hasil antara kelompok dan menarik kesimpulan yang lebih kuat mengenai hubungan antara mikrobiota usus dengan sistem imun.

Tabel 1. Studi yang disertakan mengeksplorasi mikrobiota usus pada pasien HIV

Studi	Kelompok Studi	Metode	Indikator	Hasil
(Lopera et al., 2021) <sup>(10)</sup>	Studi: 6 pasien HIV-seronegatif dan 10 pasien HIV+ Kontrol: 9 individu sehat	RNA ribosom 16S	Penghitungan Sel T CD4+	- Pada pasien HIV+ terjadi peningkatan bakteri patogen, seperti <i>Prevotella</i> , <i>AlloPrevotella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Veillonella</i> , dan <i>Proteobacteria</i> - Pasien HIV-seronegatif kaya akan bakteri jenis <i>Megasphaera</i> , <i>Victivallis</i> , dan <i>Butyrivibrio</i> . - Pasien HIV-seronegatif memiliki komponen mikrobiota yang hampir mirip dengan pasien HIV+ ditandai dengan banyaknya bakteri jenis <i>Prevotella</i> , <i>Succinivibrio</i> , dan <i>Dialister</i> - Individu sehat didominasi oleh bakteri yang mendukung keseimbangan usus, seperti <i>Parasutterella</i> , <i>Bacteroides</i> , dan <i>Akkermansia</i> . - Bakteri jenis <i>Faecalibacterium</i> dan <i>Roseburia</i> terdapat di ketiga kelompok individu
(Neff et al., 2018) <sup>(11)</sup>	Studi: 11 LSL dan 7 perempuan HIV+ dengan ART, 8 LSL HIV+ tanpa ART Kontrol: 6 individu heteroseksual HIV-seronegatif, 5 perempuan risiko rendah, dan 13 individu LSL	Region V4 dari RNA ribosom 16S	Penghitungan Sel T CD4+ dan Aktivasi Monosit	- Pada individu LSL HIV+ dengan atau tanpa ART terjadi peningkatan jumlah bakteri pro-inflamasi, seperti <i>Prevotella</i> dan <i>Ruminococcaceae</i> . Hal ini menyebabkan aktivasi sel monosit dan sel T lebih tinggi dibandingkan dengan pasien HIV-seronegatif - Pada individu perempuan HIV+ dengan ART terjadi penurunan bakteri <i>Prevotella</i> dan peningkatan bakteri <i>Bacteroides</i> sehingga komposisi mikrobiotanya hampir mirip dengan HIV-seronegatif - Pada pasien HIV-seronegatif memiliki komposisi mikrobiota yang lebih beragam dan tidak terjadi peningkatan aktivasi sel imun yang signifikan.
(Monaco et al., 2016) <sup>(8)</sup>	Studi: 40 pasien HIV+ dengan ART dan 42 pasien HIV+ tanpa ART Kontrol: 40 pasien HIV-seronegatif	Region V4 dari RNA ribosom 16S	Perhitungan sel T CD4+	- Jumlah sel T CD4+ yang kurang memengaruhi komposisi mikrobiota usus pasien HIV+ - Pasien HIV+ dengan ART menunjukkan pemulihan keanekaragaman dan kekayaan filogenetik mikrobiota usus, tetapi tetap berbeda dibandingkan dengan pasien HIV seronegatif - Pada pasien HIV+ tanpa ART terjadi penurunan yang signifikan terhadap keanekaragaman filogenetik mikrobiota usus, meskipun pada bakteri patogen, seperti <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i> , dan <i>Lactobacillaceae</i> terjadi peningkatan jumlah - Lain hal pada pasien HIV-seronegatif yang memiliki komposisi mikrobiota usus lebih seimbang dan bervariasi yang didominasi bakteri menguntungkan, seperti dari <i>Ruminococcaceae</i> dan <i>Bacteroidaceae</i>
(Nowak et al., 2015) <sup>(12)</sup>	Studi: 31 pasien HIV+ (28 individu viremia dan 3 individu <i>elite controller</i> ) Kontrol: 9 pasien HIV-seronegatif	Region V3-V4 dari RNA ribosom 16S	Perhitungan sel T CD4+	- Keanekaragaman bakteri berkurang pada pasien HIV+ tanpa ART - Bakteri Genus <i>Prevotella</i> secara signifikan berkurang pada pasien HIV+ dengan ART - <i>Bacteroidetes</i> relatif lebih tinggi pada pasien HIV+ <i>elite controllers</i> jika dibandingkan dengan individu HIV+ viremia - Terjadi peningkatan <i>Actinobacteria</i> dan <i>Proteobacteria</i> pada pasien HIV+ viremia dibandingkan dengan pasien HIV+ <i>elite controllers</i> - Jumlah <i>Lactobacillus</i> pada pasien HIV+ viremia relatif lebih tinggi jumlahnya dibandingkan dengan pasien HIV-seronegatif - Bakteri jenis <i>Lachnobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , dan <i>Haemophilus</i> secara signifikan berkurang pada pasien HIV+ viremia dibandingkan dengan pasien HIV-seronegatif
(Va'zquez-Castellanos et al., 2015) <sup>(13)</sup>	Studi: 15 pasien HIV+ Kontrol: 15 individu sehat	Region V1, V2, dan V3 dari RNA ribosom 16S	Perhitungan sel T CD4+ dan perbandingan rasio CD4+/CD8+	- Jumlah sel T CD4+ dan rasio perbandingan CD4+/CD8+ pada pasien HIV+ lebih rendah daripada individu sehat - Individu dengan HIV+ memiliki jumlah bakteri jenis <i>Prevotella</i> dan <i>succinivibrio</i> yang tinggi sedangkan individu sehat memiliki jumlah bakteri jenis <i>Bacteroides</i> dan <i>Faecalibacterium</i> yang tinggi, selain itu komposisi bakteri pada kelompok ini lebih beragam - Individu dengan HIV+ memiliki bakteri gram negatif yang lebih tinggi dan hal tersebut dapat menghasilkan LPS yang memicu respons inflamasi melalui reseptor TLR4

Studi	Kelompok Studi	Metode	Indikator	Hasil
(Lozupone et al., 2014) <sup>(9)</sup>	Studi: 12 pasien HIV+ tanpa ART dan 28 pasien HIV+ dengan ART Kontrol: 15 pasien HIV-seronegatif	Region V4 dari RNA ribosom 16S	Perhitungan sel T CD4+	- Komposisi mikrobiota pada pasien HIV+ dengan ART lebih mirip dengan pasien HIV+ tanpa ART dibandingkan dengan individu seronegatif - <i>Bacteroides</i> , <i>Odoribacter</i> genera, dan <i>Parabacteroides distasonis</i> jumlahnya menurun pada pasien infeksi HIV dan tetap rendah pada sebagian besar individu dengan ART - Genus <i>Prevotella</i> , keluarga dari <i>ParaPrevotellaceae</i> , dan <i>Eubacterium bifforme</i> jumlahnya meningkat pada pasien HIV+, meskipun jumlahnya bervariasi pada individu dengan ART (tidak mencapai level rendah seperti pada individu seronegatif). - Bakteri genus <i>Peptococcus</i> meningkat pada pasien HIV+ tanpa ART dan menurun saat menjalani ART. - <i>Desulfovibrio</i> dan <i>Catenibacterium</i> meningkat pada pasien HIV+ tanpa ART, tetapi pada pasien HIV+ dengan ART jumlahnya cenderung kembali normal

## PEMBAHASAN

Keragaman mikrobiota usus pada pasien HIV+ (dengan atau tanpa ART) dan HIV-seronegatif memiliki perbedaan dalam segi kuantitas, jenis, dan pengaruhnya. Perubahan spesifik pada mikrobiota usus selama infeksi HIV memengaruhi beberapa jenis filum di usus, seperti *Proteobacteria*, *Firmicutes*, dan *Bacteroidetes*.<sup>(14)</sup> Pada tingkat genus, terjadi perubahan dominasi dari *Bacteroides* ke *Prevotella* pada pasien HIV+ dengan atau tanpa ART dibandingkan dengan pasien HIV-seronegatif. Bakteri *Prevotella* secara umum dianggap sebagai bakteri yang memicu respon pro-inflamasi, sedangkan *Bacteroides* memiliki peran dalam fungsi sel T-regulator.<sup>(15)</sup>

Hasil dari *review* yang telah dilakukan, ditemukan bukti terjadi disbiosis pada mikrobiota usus pasien HIV+ dengan atau tanpa ART dibandingkan dengan pasien HIV-seronegatif. Secara umum, disbiosis dapat dikategorikan dengan peningkatan jumlah bakteri gram negatif yang mencakup banyak bakteri spesies dengan potensi patogen.<sup>(16)</sup> Disbiosis dalam artikel yang direview ini berupa peningkatan bakteri patogen dan penurunan bakteri baik dengan pola komposisi yang berbeda dari setiap penelitian. Beberapa artikel yang ditinjau, secara konsisten menyebutkan terjadi peningkatan bakteri *Prevotella* secara signifikan pada mikrobiota usus pasien HIV+ dibandingkan dengan HIV-seronegatif.<sup>(9,10,12,13)</sup> Namun, secara signifikan bakteri ini berkurang ketika pasien HIV+ mendapatkan penanganan ART.<sup>(9,12)</sup> Ini menjelaskan potensi keterlibatan secara tidak langsung pada perubahan mikrobiota individu yang terinfeksi HIV. Lebih lanjut lagi, peningkatan bakteri *Prevotella* sering dikaitkan dengan aktivasi sistem imun mukosa yang berkaitan dengan HIV, baik dalam penelitian laboratorium maupun pada manusia sehingga peningkatan bakteri jenis ini mungkin tidak sepenuhnya disebabkan oleh infeksi HIV, keberadaan yang lebih banyak dari bakteri ini juga terdapat dalam mikrobiota usus individu LSL yang dapat menjadi faktor penting dan berkontribusi pada gangguan usus berkaitan dengan infeksi HIV.<sup>(17)</sup>

Studi lain menunjukkan adanya peningkatan bakteri *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Desulfovibrio*, *Peptococcus*, *Catenibacterium*, dan *Succinivibrio*.<sup>(8-10)</sup> Beberapa kelompok ini memiliki sifat pengatur sistem imun yang menguntungkan karena bertindak sebagai anti-inflamatori, bahkan digunakan sebagai pengobatan probiotik untuk pasien HIV, seperti *Lactobacillus*.<sup>(18)</sup> Hal tersebut juga sejalan dengan temuan dari Pérez-Santiago et al. (2013) yang menunjukkan bahwa terdapat peningkatan dari ordo *Lactobacillales* pada pasien infeksi HIV dengan profil imunologis yang menguntungkan.<sup>(19)</sup> Meskipun demikian, genus *Lactobacillus* memiliki jumlah lebih dari 100 spesies sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami peran dari berbagai spesies bakteri *Lactobacillus* dalam penyakit dan sebagai probiotik dengan menggunakan metode yang dapat mengidentifikasi pada tingkat spesies.<sup>(20)</sup> Lain hal dengan kelompok *Enterobacteriaceae* yang masuk dalam genus *Shigella* yang pada umumnya merupakan bakteri patogen enterik penyebab peradangan pada saluran pencernaan.<sup>(21)</sup> Peningkatan bakteri *Enterobacteriaceae* dapat membuat kondisi pasien HIV/AIDS menjadi lebih buruk dan mempercepat perkembangan perkembangan penyakit.<sup>(8)</sup>

Peningkatan selanjutnya terjadi pada kelompok bakteri *Peptococcus* di pasien HIV+ tanpa ART dan mengalami penurunan setelah mendapat penanganan ART. Selanjutnya beberapa artikel yang ditinjau bahwa pada pasien HIV+ dengan ART, HIV-seronegatif, dan kelompok sehat memiliki spesies *Bacteroides* dalam saluran pencernaan.<sup>(8,10,11,13)</sup> Spesies bakteri ini diperlukan untuk membedakan sel Th17 dan penurunan signifikan bakteri ini pada pasien HIV+ akan memperparah penurunan Th17 yang disebabkan oleh infeksi HIV dan menghambat pemulihan penyakit.<sup>(22)</sup>

Pada umumnya, disbiosis mikrobiota dalam usus menghasilkan endotoksin tingkat tinggi yang menyebabkan induksi ringan dalam aliran darah yang menyebabkan peradangan sistemik ringan.<sup>(1)</sup> Keragaman bakteri usus juga berhubungan langsung dengan jumlah sel T CD4+ dalam darah yang menjelaskan keterkaitan yang erat antara jumlah spesies bakteri dengan disfungsi sistem imun.<sup>(12)</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Monaco et al. (2016) mendapatkan bahwa terdapat hubungan antara defisiensi imun pada pasien HIV+ dan perubahan pada komponen mikrobiota usus yang ditandai dengan jumlah sel T perifer yang rendah dengan berkurangnya keragaman filogenetik secara keseluruhan pada populasi bakteri dalam usus.<sup>(8)</sup> Lebih lanjut, peningkatan bakteri spesifik, seperti *Enterobacteriaceae* berkaitan dengan respon inflamasi yang ditandai dengan aktivasi IFN $\gamma$  dan IL-1 $\beta$ , penanda aktivasi monosit dan sel T di usus besar, serta berkorelasi negatif dengan jumlah sel T CD4+ dalam darah.<sup>(17)</sup> Peningkatan bakteri jenis lain, khususnya *Prevotella* memiliki korelasi positif dengan tingginya tingkat sel dendritik myeloid dan aktivasi sel T CD4+ di mukosa usus besar. Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan bakteri *Prevotella* juga akan meningkatkan aktivasi sel-sel kekebalan dalam usus, tetapi jumlah bakteri *Prevotella* ini memiliki korelasi negatif dengan frekuensi sel T-NK invarian yang khusus merespon antigen lipid.<sup>(23,24)</sup> Lain hal dengan bakteri *Bacteroides* yang berkorelasi positif dengan frekuensi sel T-NK invarian.<sup>(25)</sup>

Penelitian lain yang menyelidiki disbiosis usus dan kaitannya dengan sistem imun dilakukan oleh Va'zquez-Castellanos et al. (2015) menjelaskan bahwa terjadi perubahan jalur metabolisme yang terjadi dalam disbiosis usus dan hubungannya dengan aktivasi sistem imun serta inflamasi yang diamati pada pasien HIV+.<sup>(13)</sup> Dalam penelitian ini menghasilkan penemuan yang menarik berkaitan dengan jalur biosintesis LPS (*Lipopolysaccharide*) yang ditemukan lebih banyak pada pasien HIV+ dan menjadi faktor pembeda antara

kelompok pasien infeksi HIV dengan yang tidak terinfeksi. Peningkatan gen biosintesis LPS ini dikaitkan dengan penurunan keragaman bakteri dan peningkatan proporsi bakteri gram-negatif. Lebih lanjut lagi, peningkatan konsentrasi LPS dalam plasma darah juga dikaitkan dengan peningkatan jumlah sel T CD4+ yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh dan LPS juga dikaitkan dengan stimulan kekebalan karena dapat mendorong stimulasi kronis dari monosit yang berkontribusi pada respon sistem imun secara sistemik pada pasien yang terinfeksi.

Disbiosis mikrobiota usus juga memiliki hubungan dengan sekresi IgA.<sup>(17)</sup> Pasien infeksi HIV umumnya mengalami penurunan sel T CD4+ khususnya pada sel T follicular helper (Tfh) yang berfungsi untuk menginduksi perubahan sel B untuk menghasilkan IgA mengingat peran IgA sangat penting dalam mengendalikan mikrobiota dalam usus sehingga penurunan tingkat IgA dapat menjadi penyebab disbiosis mikrobiota usus.<sup>(26)</sup> Selain itu disbiosis pada pasien HIV+ juga berhubungan secara tidak langsung dengan fungsi fagositosis makrofag usus. Perubahan pada mikrobiota usus pasien HIV+ berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel T CD4+ dan hal tersebut dapat menghambat aktivasi, diferensiasi, dan kemampuan perbaikan jaringan pada makrofag, tetapi hal tersebut justru dapat meningkatkan respon inflamasi. Lebih lanjut, IL-1 $\beta$  yang dihasilkan oleh makrofag pro-inflamasi dapat membantu neutrofil dengan mengaktifkan jalur sinyal NF- $\kappa$ B yang dapat memperburuk peradangan sehingga fungsi makrofag yang terganggu berperan terhadap kerusakan perbaikan jaringan usus yang dapat menyebabkan disbiosis dan translokasi mikrobiota dalam usus.<sup>(27)</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak studi telah melaporkan bahwa terdapat hubungan antara mikrobiota usus dengan terjadinya komplikasi penyakit pada pasien infeksi HIV. Disbiosis dan translokasi mikrobiota di usus dapat memicu respon inflamasi dan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular.<sup>(28)</sup> Hal tersebut terjadi karena mikrobiota usus memproduksi serum *Trimethylamine* (TMA) melalui *Phosphatidylcholine* yang berhubungan dengan keberadaan plak koroner yang mengapur pada pasien HIV.<sup>(29)</sup> Lebih lanjut, penelitian yang dilakukan oleh Haissman et al (2016) menjelaskan bahwa peningkatan *Trimethylamine-N-oxide* (TMAO) dari TMA merupakan salah satu penyebab aterosklerosis yang berhubungan dengan iskemik tanpa gejala.<sup>(30)</sup>

Disbiosis mikrobiota usus pada infeksi HIV juga memiliki hubungan dengan penyakit lain, seperti pada penyakit *Non-Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) dan Alzheimer. Pada NASH sendiri dapat terjadi karena disbiosis usus memiliki pengaruh terhadap peningkatan translokasi mikroba dan permeabilitas usus sehingga hal tersebut dapat meningkatkan aktivasi gen pro-inflamasi, seperti NF- $\kappa$ B melalui MyD88 dan memicu produksi sitokin seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  di hati.<sup>(31)</sup> Lain hal pada penyakit alzheimer, infeksi HIV dapat menyebabkan penyakit alzheimer karena pasien HIV rentan mengalami disbiosis usus yang berakibat pada kekurangan SCFA yang berperan dalam terjadinya penyakit alzheimer melalui sumbu usus-otak. Ini juga dapat meningkatkan sitokin inflamasi (*zonulin* dan *alfa-1-antitrypsin*).<sup>(32)</sup> Namun, saat ini masih sedikit penelitian yang meneliti pengobatan penyakit alzheimer pada pasien infeksi HIV, terutama pengobatan yang berfokus pada mikrobiota usus.

Keterbatasan dalam studi ini adalah kurangnya studi tinjauan dari wilayah yang beragam secara geografis karena sebagian besar literatur dalam studi ini berasal dari Benua Eropa dan Amerika. Hal tersebut dapat membatasi generalisasi hasil pada kelompok HIV di bagian benua lain, termasuk Indonesia dengan komposisi mikrobiota yang mungkin berbeda karena adanya perbedaan berbagai faktor, seperti faktor gaya hidup, pola makan, lingkungan, hingga akses perawatan kesehatan yang belum cukup banyak diteliti. Dalam wilayah Indonesia sendiri belum adanya penelitian yang membahas mengenai permasalahan ini. Oleh karena itu, diperlukan penelitian yang menyelidiki disbiosis mikrobiota usus pada populasi pasien dengan HIV di Indonesia dengan tujuan untuk mengeksplorasi aspek yang lebih mendalam dan memperluas temuan dalam konteks disbiosis usus pada populasi HIV secara keseluruhan.

## KESIMPULAN

Infeksi HIV dapat menyebabkan disbiosis mikrobiota usus karena virus HIV menyerang sel T CD4+ di saluran pencernaan dan hal tersebut berakibat pada hilangnya fungsi imunitas. Disbiosis usus juga dapat memperburuk infeksi HIV karena salah satu tanda terjadinya disbiosis usus adalah peningkatan bakteri *Prevotella* yang meningkatkan aktivasi sel T CD4+ di mukosa usus besar dan memicu respon inflamasi kronis. Namun, kompleksitas hubungan mikrobiota usus dan infeksi HIV yang telah diakui luas oleh para peneliti belum semuanya dapat terpotret dari kajian ini karena masih banyak mekanisme dan efek antara mikrobiota usus dan infeksi HIV yang perlu diidentifikasi lebih lanjut. Memahami peran, efek, dan mekanismenya dapat memberikan pemahaman baru terkait dengan hubungan mikrobiota pada infeksi HIV dan komorbiditas yang terkait.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hasibuan FEB, Kolondam BJ. Interaksi antara mikrobiota usus dan sistem kekebalan tubuh manusia. *J Ilm Sains*. 2017;17(1):35.
2. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. 2011;71–86.
3. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(1):55–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
4. Kemenkes RI. Laporan kinerja direktorat pencegahan dan pengendalian penyakit menular tahun 2022. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2023.
5. Zilberman-Schapira G, Zmora N, Itav S, Bashiardes S, Elinav H, Elinav E. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection. *BMC Med*. 2016;14(1):1–11.
6. Gordon SN, Cervasi B, Odorizzi P, Silverman R, Aberra F, Ginsberg G, et al. Disruption of intestinal CD4+ T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4+ T cell activation in HIV-infected individuals. *J Immunol*. 2010;185(9):5169–79.
7. Zevin, Alexander S; McKinnon, Lyle; Burgener, Adam; Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *HHS Public Access*. 2016;11(2):182–90.

8. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, Siedner MJ, Kwon DS, Virgin HW, et al. Altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome article altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Report*. 2016;311–22.
9. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Andrew P, Campbell TB, Palmer BE, et al. HIV-induced alteration in gut microbiota. *Report*. 2014;0976.
10. Lopera TJ, Lujan JA, Zurek E, Zapata W, Id CH, Toro MA, et al. A specific structure and high richness characterize intestinal microbiota of HIV- exposed seronegative individuals. *PONE*. 2021;8(2):1–14.
11. Neff CP, Krueger O, Xiong K, Arif S, Nusbacher N, Schneider JM, et al. Fecal microbiota composition drives immune activation in HIV-infected individuals. *EBioMedicine*. 2018;30:192–202.
12. Nowak P, Troseid M, Avershina E, Barqasho B, Neogi U, Holm K, et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. 2015;(April).
13. Va'zquez-Castellanos, JL; Serrano-Villar, S; Latorre A, Artacho A, Ferru ML, Vera M, Drona F, Leal M, et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. 2015;8(4).
14. Bandera A, De Benedetto I, Bozzi G, Gori A. Altered gut microbiome composition in HIV infection: Causes, effects and potential intervention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):73–80.
15. Tincati C, Merlini E, Braidotti P, Ancona G, Savi F, Tosi D, et al. Impaired gut junctional complexes feature late-treated individuals with suboptimal CD4 + T-cell recovery upon virologically suppressive combination antiretroviral therapy. *Aids*. 2016;30(7):991–1003.
16. Chow J, Tang H, Mazmanian SK. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(4):473–80.
17. Dillon SM, Frank DN, Wilson CC. The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: A two-way street. *Aids*. 2016;30(18):2737–51.
18. D'Ettore G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, et al. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the “Probio-HIV” clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(9):1–15.
19. Pérez-Santiago J, Gianella S, Massanella M, Spina CA, Karris MY, Var SR, et al. Gut Lactobacillales are associated with higher CD4 and less microbial translocation during HIV infection. *Aids*. 2013;27(12):1921–31.
20. Greenblum S, Carr R, Borenstein E. Extensive strain-level copy-number variation across human gut microbiome species. *Cell*. 2015;160(4):583–94.
21. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007;2(2):119–29.
22. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):501–6.
23. Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, Austin GL, Gianella S, Siewe B, et al. Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell activation in untreated HIV-1 infection. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2016;9(1):24–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.33>
24. Dillon SM, Lee EJ, Kotter C V, Austin GL, Dong Z, Hecht DK, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Soc Mucosal Immunol*. 2014;7(4):983–94.
25. Paquin-Proulx D, Ching C, Vujkovic-Cvijin I, Fadrosch D, Loh L, Huang Y, et al. Bacteroides are associated with GALT iNKT cell function and reduction of microbial translocation in HIV-1 infection. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):69–78.
26. Seaton KE, Ballweber L, Lan A, Donathan M, Hughes S, Vojtech L, et al. HIV-1 specific IgA detected in vaginal secretions of HIV uninfected women participating in a microbicide trial in Southern Africa are primarily directed toward gp120 and gp140 specificities. *PLoS One*. 2014;9(7).
27. Pan Z, Wu N, Jin C. Intestinal microbiota dysbiosis promotes mucosal barrier damage and immune injury in HIV-infected patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023;2023.
28. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome*. 2018;6(1):66.
29. Srinivasa S, Fitch K V., Lo J, Kadar H, Knight R, Wong K, et al. Plaque burden in HIV-infected patients is associated with serum intestinal microbiota-generated trimethylamine. *Aids*. 2015;29(4):443–52.
30. Haissman JM, Knudsen A, Hoel H, Kjær A, Kristoffersen US, Berge RK, et al. Microbiota-dependent marker TMAO is elevated in silent ischemia but is not associated with first-time myocardial infarction in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(2):130–6.
31. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412–25.
32. Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2021;16(1):1–14.