



FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN TERHADAP KADAR *CLUSTER OF DIFFERENTIATION 4* (CD4) PADA PASIEN HIV/AIDS

Renata Aurelina¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Renata Aurelina, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: renataaurelina96@gmail.com

Received August 27, 2020; **Accepted** September 14, 2020; **Online Published** October 04, 2020

Abstrak

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menginfeksi sistem kekebalan tubuh yang sel targetnya adalah CD4. Infeksi HIV dapat berlanjut menjadi AIDS yang ditandai dengan munculnya berbagai penyakit yang dapat diatasi sistem imun orang sehat tanpa HIV/AIDS. Kadar CD4 adalah parameter terbaik untuk mengukur imunodefisiensi dan dapat menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit. Jumlah CD4 dapat berfluktuasi secara berbeda pada setiap pasien. Beberapa penelitian telah menilai faktor-faktor yang memberikan efek terhadap kadar CD4, baik itu efek negatif maupun positif.

Keywords: HIV/AIDS, CD4, *Imunodefisiensi*

PENDAHULUAN

Infeksi HIV/AIDS termasuk ke dalam masalah darurat global. Terdapat 35 juta orang hidup dengan HIV di dunia (UNAIDS, 2014). Di Asia Pasifik, pada tahun 2012 diperkirakan terdapat 350.000 orang yang baru terinfeksi HIV dan sekitar 64% dari orang yang terinfeksi HIV adalah laki-laki (UNAIDS, 2013). Epidemio HIV/AIDS juga menjadi masalah di Indonesia yang merupakan negara urutan ke-5 paling berisiko HIV/AIDS di Asia. Angka kasus kumulatif HIV/AIDS tersebar di Indonesia dari April 1987 sampai 30 Maret 2017 mengalami peningkatan menjadi 242.699 kasus HIV dan 87.453 kasus AIDS. Selain itu, jumlah kasus HIV di Indonesia yang dilaporkan cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya dan berdasarkan data dari Direktorat Jendral Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit (Ditjen P2P), data

laporan tahun 2017, persentase HIV yang dilaporkan pada triwulan 4, sebanyak 62% kasus HIV yang dilaporkan adalah laki-laki (Kemenkes RI, 2017).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menginfeksi sel-sel sistem kekebalan tubuh yang menghancurkan atau merusak fungsi dari sel-sel tersebut. Infeksi oleh virus HIV mengakibatkan penurunan progresif dari sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan defisiensi imun. Sistem kekebalan tubuh dianggap kurang ketika tidak dapat lagi memenuhi perannya melawan infeksi dan penyakit (WHO, 2017). Infeksi HIV dapat berlanjut menjadi *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) yang merupakan tahap akhir dari infeksi HIV dimana terjadi gejala dari penurunan sistem imunitas tubuh (CDC, 2014). Penularan HIV dapat terjadi melalui kontak langsung antara lapisan kulit dalam (membran mukosa) atau aliran darah, dengan cairan tubuh yang mengandung

HIV, seperti darah, air mani, cairan vagina, cairan presemnal, dan air susu ibu (Sudikno, 2011).

Virus HIV menginfeksi sel limfosit *T-helper* melalui reseptor *cluster of differentiation 4* (CD4) yang terdapat pada permukaan sel *T-helper*. Virus HIV yang berikatan dengan kompleks reseptor CD4 akan mengubah materi genetik RNA menjadi DNA dan memperbanyak diri, sel limfosit *T-helper* rusak, jumlah CD4 turun dan berakibat pada melemahnya sistem imun. CD4 adalah parameter terbaik untuk mengukur imunodefisiensi dan juga menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit (Kemenkes RI, 2016).

Beberapa penelitian telah menilai faktor-faktor yang memberikan efek terhadap kadar CD4, baik itu faktor positif maupun negatif. Faktor-faktor yang memberikan efek terhadap kadar CD4 pada pasien HIV berdasarkan penelitian sebelumnya adalah jumlah CD4 awal (Hunt, 2015) dan jenis kelamin (Maskew M, dkk, 2013). Kadar CD4 pasien HIV/AIDS juga secara tidak langsung berhubungan dengan status gizi (Olowookere SA, dkk, 2016).

ISI

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus sitopatik dari famili retrovirus yang menginfeksi melalui cairan tubuh tertentu yang menyerang sistem kekebalan tubuh, khususnya sel CD4, yang sering disebut sel T. Seiring waktu, HIV dapat menghancurkan begitu banyak sel T sehingga tubuh tidak dapat melawan infeksi dan penyakit. Infeksi HIV dapat berlanjut menjadi *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) yang merupakan tahap akhir dari infeksi HIV dimana terjadi gejala dari penurunan sistem imunitas tubuh yang ditandai dengan munculnya berbagai penyakit yang dapat diatasi sistem imunitas orang sehat tanpa HIV/AIDS (CDC, 2014).

Dari bulan Oktober sampai dengan Desember 2017 jumlah orang yang terinfeksi HIV di Indonesia

yang dilaporkan sebanyak 14.640. Persentase infeksi HIV tertinggi dilaporkan pada kelompok umur 25-49 tahun (69,2%), diikuti kelompok umur 20 – 24 tahun (16,7%), dan kelompok umur ≥ 50 tahun (7,6%). Sedangkan pada anak, per 10 April 2017, dilaporkan infeksi HIV pada anak berusia ≤ 4 tahun sebanyak 206 orang (2%), pada usia 5-14 tahun sebanyak 102 orang (1%), dan usia 15-19 tahun sebanyak 334 orang (3,2%). Rasio HIV antara laki-laki dan perempuan adalah 2:1. Jumlah kasus HIV yang dilaporkan dari tahun 2005 sampai dengan tahun 2017 mengalami kenaikan tiap tahunnya. Jumlah kumulatif infeksi HIV yang dilaporkan sampai dengan Desember 2017 sebanyak 280.623 (Kementrian Kesehatan RI, 2017).

World Health Organization (WHO) mengembangkan stadium klinis HIV/AIDS untuk remaja dan dewasa dengan infeksi HIV terkonfirmasi, yaitu sebagai berikut:

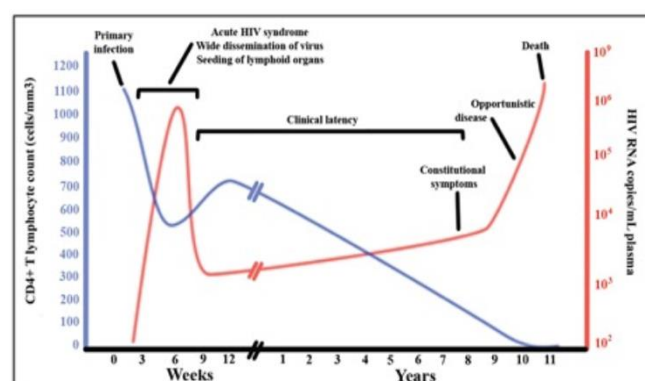
Tabel 1. Stadium Klinis HIV menurut WHO

Stadium Klinis	Gejala Klinis
Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> Asintomatis Limfadenopati generalisata
Stadium II	<ul style="list-style-type: none"> Penurunan berat badan <10% Manifestasi mukokutaneus minor: dermatitis seboroik, prurigo, onikomikosis, ulkus oral rekuren, keilitis angularis, erupsi papular pruritik Infeksi herpes zoster dalam 5 tahun terakhir Infeksi saluran napas atas berulang: sinusitis, tonsilitis, faringitis, otitis media
Stadium III (lanjut)	<ul style="list-style-type: none"> Penurunan berat badan >10% tanpa sebab yang jelas Diare tanpa sebab yang jelas > 1 bulan Demam berkepanjangan (suhu >36,7°C, intermiten/konstan) > 1 bulan Kandidiasis oral persisten Oral hairy leukoplakia Tuberkulosis paru Infeksi bakteri berat: pneumonia,

	<p>piomiositis, empiema, infeksi tulang/sendi, meningitis, bakteremia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stomatitis/gingivitis/periodontitis ulseratif nekrotik akut • Anemia (Hb <8 g/dL) tanpa sebab yang jelas, neutropenia (<0,5x10⁹/L) tanpa sebab yang jelas atau trombositopenia kronis (<50x10⁹/L) tanpa sebab yang jelas
Stadium IV (berat)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>HIV wasting syndrome</i> • Pneumonia akibat <i>Pneumocystis carinii</i> • Pneumonia bakterial berat rekuren • Toksoplasmosis serebral • Kriptosporidiosis dengan diare > 1 bulan • Sitomegalovirus (<i>cytomegalovirus</i>, CMV) pada organ selain hati, limpa atau kelenjar getah bening • Infeksi herpes simpleks mukokutan (> 1 bulan) atau visceral • Leukoensefalopati multifokal progresif • Mikosis endemik diseminata • Kandidiasis esofagus, trakea atau bronkus • Mikobakteriosis atipik, diseminata, atau paru • Septikemia <i>Salmonella</i> non-tifoid yang bersifat rekuren • Tuberkulosis ekstrapulmonal • Limfoma atau tumor padat terkait HIV: sarkoma kaposi, ensefalopati HIV

Infeksi HIV dimulai tanpa gejala atau sakit ringan dan disertai dengan sedikit perubahan pada sistem kekebalan tubuh. Tahap ini berlangsung hingga tiga bulan setelah infeksi sampai serokonversi di mana antibodi spesifik HIV dapat dideteksi pada individu setelah terjadi pajanan. Manifestasi dari infeksi dan durasi perkembangan penyakit dengan gejala klinis sangat bervariasi antar individu, tetapi seringkali berkembang cukup lambat. Dibutuhkan beberapa tahun dari infeksi primer hingga muncul gejala penyakit HIV lanjut dan penurunan sistem kekebalan. Selama infeksi primer, meskipun individu mungkin terlihat sehat, virus ini secara aktif bereplikasi di kelenjar getah bening dan aliran darah orang yang terinfeksi.

Akibatnya, sistem kekebalan tubuh secara perlahan rusak oleh peningkatan yang signifikan dari kadar *viral load* dalam tubuh orang yang terinfeksi HIV. Tahap selanjutnya dari infeksi primer adalah stadium simtomatis dimana munculnya gejala penyakit menunjukkan fase akhir penyakit HIV (AIDS) di mana individu menjadi rentan terhadap infeksi oportunistik, seperti infeksi *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus* (CMV), toksoplasmosis dan kandidiasis (Moir, 2011).



Gambar 1. Korelasi kadar CD4 dan *viral load* pada perkembangan infeksi HIV

Karakteristik fase awal infeksi HIV ditandai dengan replikasi virus secara aktif dengan kadar *viral load* yang tinggi dan dapat ditemukannya antigen viral seperti p24. Infeksi HIV mempunyai target utama sel limfosit CD4 yang berfungsi sentral dalam sistem imun. Pada mulanya sistem imun dapat mengendalikan infeksi HIV, namun dengan perjalanan dari waktu ke waktu, HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel limfosit CD4, sehingga fungsi imunitas seluler terganggu. Fungsi ini dilakukan oleh sel makrofag dan CTLs (sitotoksik T Limfosit) yang teraktivasi oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4.

Penelitian sebelumnya mengungkapkan ada beberapa faktor yang berhubungan dengan kadar CD4, antara lain:

1. Usia

Usia berpengaruh terhadap jumlah CD4 dikaitkan dengan aktivitas timus yang ternyata dapat kembali aktif pada kondisi limfopenia, yaitu HIV, yang dibuktikan dengan pemeriksaan CT Scan. Dan dikatakan usia muda memiliki cadangan timus yang lebih besar dibandingkan dengan usia lanjut. Selain itu usia lanjut juga dikaitkan dengan penurunan imunitas secara fisiologis, dimana akan terjadi peningkatan sitokin Interleukin 6 (IL-6) dan *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) (Hwang, 2009). Peningkatan kadar *High-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), IL-6, dan biomarker inflamasi lainnya sebelumnya telah dikaitkan dengan perkembangan dan kematian penyakit HIV. Dalam sebuah studi *case control*, peningkatan IL-6 secara bermakna dikaitkan dengan mortalitas. Peningkatan IL-6 setelah penghentian pengobatan juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Usia yang lebih dewasa dikaitkan dengan IL-6 yang lebih tinggi. Studi *case control* lainnya dalam uji klinis acak telah mengkonfirmasi bahwa peningkatan kadar IL-6 dan hs-CRP plasma dapat memprediksi kematian dan penyakit oportunistik. Tingkat IL-6 yang meningkat dikaitkan dengan penuaan dan telah terbukti sebagai prediktor independen kematian pada lansia. Hal ini relevan dengan infeksi HIV, dimana paparan virus HIV secara kronis menyebabkan aktivasi sistem imun secara dan produksi sitokin inflamasi yang berkepanjangan sehingga menyebabkan penuaan dini pada sistem imun atau yang disebut dengan *immune senescence* (Daniel, 2010).

2. Jenis Kelamin

Hubungan antara jenis kelamin dengan kenaikan CD4 sering dikaitkan dengan tingkat kepatuhan minum obat (Maskew, dkk, 2013) atau *health seeking behaviour* yang berbeda pada laki-laki

dan perempuan, dimana beberapa studi melaporkan bahwa laki-laki datang ke pelayanan kesehatan dengan infeksi HIV yang sudah berada pada stadium yang lebih lanjut daripada perempuan (Mugusi S, dkk, 2010). Mekanisme yang berpotensi menyebabkan perbedaan pada perubahan kadar CD4 antara laki-laki dan perempuan adalah perbedaan genetik dimana kromosom X membawa gen imun penting termasuk *Toll-like receptor 7* (TLR7), yang mengkode sensor patogen, *Forkhead box P3* (FOXP3) yang merupakan faktor transkripsi penting untuk meregulasi respon imun, dan 10% dari semua mikroRNA yang memiliki peran regulasi pleiotropik (Ghorai A, 2014). Studi terbaru dengan menggunakan *small hairpin RNA* (shRNA) menunjukkan bahwa reseptor esterogen diidentifikasi sebagai inhibitor potensial transkripsi HIV dalam fase laten. Studi *ex vivo* menggunakan sel-sel primer dari laki-laki dan perempuan mengkonfirmasi bahwa esterogen bersifat represif terhadap perkembangan dari fase laten, dan blokade dari reseptor esterogen dapat meningkatkan reaktivasi (Karn J, 2015).

3. Kadar CD4 Awal

Dikatakan bahwa semakin tinggi jumlah CD4 awal sebelum pemberian ART, maka akan tinggi pula kenaikan yang akan terjadi. Robbins, dkk menyatakan bahwa nilai CD4 yang kurang dari 200 sel/mm³ akan mengalami kegagalan pengobatan hampir dua kali lipat dibandingkan dengan pasien yang kadar CD4 awal lebih dari 200 sel/mm³. Pasien dikatakan memiliki respons yang baik terhadap pemberian ART apabila tiap tahun mengalami kenaikan CD4 sebesar 50-150 sel/m³, dengan respons cepat kita lihat dalam 3 bulan pertama. (OARAC, 2011).

4. Status Gizi

Kondisi malnutrisi atau IMT rendah

menyebabkan gangguan aktivasi dan proliferasi sel T-Limfosit, ekspresi sitokin, dan pengaturan adipokin. D4 adalah molekul reseptor yang terletak di permukaan sel T-Limfosit. Ketika jumlah sel T-Limfosit turun maka jumlah CD4 juga turun. Sitokin merupakan glikoprotein yang memodulasi aktifitas differensiasi sel T-Limfosit. Kondisi malnutrisi menyebabkan menurunnya produksi sitokin, sehingga proses differensiasi sel T-Limfosit terganggu. Gangguan pada differensiasi sel T-Limfosit membuat tubuh rentan infeksi penyakit karena sistem imunitas tidak berjalan normal. Adipokin merupakan hormon yang disekresikan oleh sel adiposa. Salah satu adipokin adalah leptin. Leptin berperan sebagai regulator dalam metabolisme glukosa oleh sel T-Limfosit. Kurangnya asupan lemak pada malnutrisi menyebabkan jumlah sel adiposa sedikit dan berakibat produksi leptin menurun. Penurunan atau ketidakcukupan leptin menyebabkan proliferasi sel T-Limfosit terganggu yang akhirnya menyebabkan jumlah sel T-Limfosit turun (Koethe JR, 2016).

SIMPULAN

Infeksi HIV merupakan infeksi yang menyerang sistem kekebalan tubuh, dengan target sel CD4. Sel CD4 berfungsi sentral dalam sistem imu, sehingga menurunnya kadar CD4 akibat infeksi HIV akan menimbulkan gangguan pada fungsi imunitas seluler. Fungsi ini dilakukan oleh sel makrofag dan CTLs (sitotoksik T Limfosit) yang teraktivasi oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sel CD4 adalah parameter terbaik untuk mengukur imunodefisiensi dan juga menjadi petunjuk dini progresivitas penyakit (Kemenkes RI, 2015). Pada

penelitian sebelumnya, telah diungkapkan beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kadar CD4 pasien HIV/AIDS antara lain usia, jenis kelamin, kadar CD4 awal dan status gizi.

DAFTAR PUSTAKA

- Centres for Disease Control and Prevention. 2014. CDC: HIV in the United State. Statistics Overview, Statistics Center HIV/AIDS. HIV in the United States: At A Glance [diunduh 26 Agustus 2020]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/hiv/statistics/overview/index.html>
- Daniel EN, Alan LL. 2010. Biomarkers of Immune Dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 5(6): 498–503.
- Ghorai A, Ghosh U. 2014. miRNA gene counts in chromosomes vary widely in a species and biogenesis of miRNA largely depends on transcription or post-transcriptional processing of coding genes. *Front Genet*;5:100. doi: 10.3389/fgene.2014.00100.
- Hunt KE, Mondal P, Konrad S *et al*. 2015. Identifying Factors Associated with Changes in CD4(+) Count in HIV-infected Adults in Saskatoon, Saskatchewan. *Can J Infect Dis Med Microbiol*.26(4):207-11.
- Hwang KA, Kim HR, Kang Insoo. 2009. Aging and Human CD4 Regulatory T-Cell. *Mech Ageing Dev*. 130 (8): 509-17
- Karn J. 2015. Estrogen blocks HIV re-emergence from latency and points to gender-specific differences in HIV reservoirs. Dalam: IAS 2015 Towards an HIV Cure symposium; 2015; Vancouver, Canada
- Kemenkes RI. 2015. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 87 Tahun 2014

- tentang Pedoman Pengobatan Antiretroviral. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes RI. 2017. Situasi Umum HIV/AIDS dan Tes HIV [diunduh 26 Agustus 2020]. tersedia dari:
<https://www.kemkes.go.id/download.php%3Ffile%3Ddownload/pusdatin/infodatin/InfoDatin-HIV-AIDS-2018.pdf+%&cd=5&hl=en&ct=clnk&gl=id>
- Kemenkes RI. 2017. Laporan Situasi Perkembangan HIV/AIDS dan PIMS di Indonesia Januari-Desember 2017. Jakarta: Ditjen P2P.
- Kementerian Kesehatan RI. 2016. Program Pengendalian HIV/AIDS dan PIMS di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama: Petunjuk Teknis [diunduh 26 Agustus 2020]. Tersedia dari:
http://siha.depkes.go.id/portal/files_upload/4_-_Pedoman_Fasyankes_Primier_ok.pdf
- Koethe JR, Heimburger DC, Praygod G, and Filteau S. 2016. From Wasting to Obesity: The Contribution on Nutritional Status to Immune Activation in HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*; 214 (S2): S75-S82.
- Maskew M., Brennan A., Westreich D. et al. 2013. Gender Differences in Mortality and CD4 Count Response Among Virally Suppressed HIV Positive Patients. *J Womens Health*. 2(22):113-20
- Moir S, Chun TW, Fauci AS. 2011. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol*: 6:223-48
- Mugusi S, Mwitwa J, Francis J, et al. 2010. Effect of Improved access to Antiretroviral Therapy on clinical characteristics of patients enrolled in the HIV care and treatment clinic, at Muhimbili National Hospital (MNH), Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health*. 291(10):1471-2458.
- OARAC. 2011. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. Laboratory Testing for Initial Assessment and Monitoring while on antiretroviral Therapy. New York: Department of Health and Human Services.
- Olowookere SA, Fatiregun AA, Ladipo MM *et al.* 2016. Effects Of Adherence To Antiretroviral Therapy On Body Mass Index, Immunological And Virological Status of Nigerians Living with HIV/AIDS. *Alexandria Journal of Medicine*. 52(3):51-54.
- Sudikno, Simanungkalit Bona, Siswanto. 2011. Pengetahuan HIV dan AIDS pada Remaja di Indonesia. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 1(3):145-154.
- UNAIDS. 2013. UNAIDS Report 2013: HIV in Asia and the Pacific
- UNAIDS. 2014. The Gap Report.
- WHO. 2017. HIV/AIDS [diunduh 16 Desember 2020]. Tersedia dari:
<https://www.who.int/features/qa/71/en/>