

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) disebabkan oleh infeksi HIV. HIV adalah suatu *retrovirus* yang berasal dari famili *retroviridae* genus *lentivirus* dan terdiri dari dua tipe utama pada manusia yaitu HIV-1 dan HIV-2 (Holmes *et al.*, 2008).

Di dunia terdapat 31,4 – 35,9 juta orang yang terinfeksi oleh HIV di akhir tahun 2011. Diperkirakan 0,8% orang dewasa berumur 15-49 tahun di dunia terinfeksi HIV, walaupun terdapat variasi tergantung daerah dan negara. Afrika adalah daerah dengan beban penyakit paling berat dengan 1 dari 20 orang dewasa terinfeksi HIV. Dari seluruh pasien terinfeksi HIV di dunia 69% berada di daerah Afrika (UNAIDS, 2012).

Infeksi baru HIV sebagian besar terjadi pada negara berkembang (90%) dengan 50% orang terinfeksi adalah wanita dan metode transmisi dominannya adalah transmisi heteroseksual. Direktorat Jenderal Penanggulangan Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Indonesia melaporkan bahwa sampai Desember 2012 terdapat 42.887 orang menderita AIDS dan 98.390 orang terinfeksi HIV dengan prevalensi tertinggi pada daerah Papua.

*World Health Organization* (WHO) pada tahun 2009 memperkirakan infeksi HIV di Indonesia berjumlah 270.000 penduduk. Kelompok yang terinfeksi penyakit ini antara lain adalah pengguna obat-obatan suntik (40%), perempuan pekerja seks komersial (22%), pasangan wanita dari pria berisiko tinggi (17%), pengguna jasa perempuan pekerja seks komersial (16%), dan pria homoseksual (4%) (WHO, 2009a).

Target utama dari infeksi HIV adalah melalui sel CD4. Sel ini secara selektif berkurang jumlahnya baik akibat efek langsung dari virus ataupun reaksi imun dari tubuh (Goldman & Schafer, 2012).

CD4 merupakan salah satu bagian dari limfosit T. Limfosit terdiri atas dua sub tipe yaitu limfosit B yang merupakan sel primer dari sistem pertahanan humoral dan limfosit T yang merupakan sel primer dari sistem pertahanan seluler. Limfosit terdiri atas 3% – 21% sel B dan 20% – 80% sel T. Sel T terdiri atas 34% – 67% sel CD4 dan 10% – 42% sel CD8 (Wilson, 2008).

Infeksi HIV mengakibatkan aktivasi kronik dari sistem imun yang mengakibatkan disfungsi dari sistem imun. Aktivasi sistem imun ini dilihat salah satunya dari peningkatan proliferasi limfosit T, tetapi dari proliferasi limfosit T tersebut ditemukan terjadinya penurunan jumlah CD4 dan peningkatan jumlah CD8 (Catalfamo *et al.*, 2008). Peningkatan jumlah CD8 akibat aktivasi kronik sistem imun ini dapat mengaburkan korelasi antara CD4 dan TLC terutama pada stadium lanjut dari infeksi HIV.

Skrining infeksi HIV dapat dilakukan dengan pemeriksaan antibodi terhadap virus HIV, antigen p24, dan HIV RNA (WHO, 2005a). Tes yang paling sering digunakan untuk diagnosis infeksi HIV adalah deteksi terhadap antibodi virus HIV. Pemeriksaan lain yang tersedia untuk pemantauan progresivitas penyakit dan respon terhadap terapi adalah dengan jumlah CD4, *viral load*, dan tes sensitivitas antiretroviral (Hoffman, Rockstroh, & Kamps, 2007).

Jumlah CD4 adalah pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mengetahui progresivitas dari infeksi HIV (WHO, 2009b). *Viral load* adalah pemeriksaan penunjang yang bertujuan untuk mengukur RNA HIV yang berada dalam darah. Pemeriksaan yang sering digunakan untuk memantau progresivitas penyakit adalah jumlah CD4 karena *viral load* adalah pemeriksaan yang mahal, kompleks dan rumit sehingga tidak dapat digunakan pada daerah dengan fasilitas terbatas (WHO, 2005a).

Jumlah CD4 diperiksa menggunakan metode *flow cytometry*. Jumlah CD4 merupakan pemeriksaan yang lebih mudah dan murah daripada *viral load*, tetapi memerlukan peralatan dengan harga tinggi sehingga susah didapatkan di daerah

dengan fasilitas terbatas. Panduan terapi anti retrovirus WHO menyatakan bahwa apabila jumlah CD4 tidak bisa didapat maka sebagai pengganti adalah *total lymphocyte count* (TLC)  $< 1200$  sel / $\mu$ l dengan kondisi penyakit pada stadium II menurut WHO digunakan sebagai indikator untuk memulai terapi antiretroviral. Sekarang telah dikembangkan pemeriksaan *point-of-care* CD4 untuk digunakan pada daerah dengan fasilitas terbatas (WHO, 2009b) .

*Total lymphocyte count* (TLC) adalah perkalian dari persentase limfosit dengan leukosit total. TLC adalah pemeriksaan yang lebih mudah dan lebih murah dibandingkan pemeriksaan jumlah CD4. TLC didapatkan dari pemeriksaan hitung jenis leukosit dan leukosit total pada pemeriksaan darah rutin (Alavi, Ahmadi, & Farhadi, 2009).

Berkurangnya sel CD4 mengakibatkan berkurangnya TLC seperti yang dibuktikan oleh Alavi *et al.* bahwa TLC dapat digunakan sebagai pemeriksaan pengganti jumlah CD4 dalam pemantauan infeksi HIV (Alavi *et al.*, 2009). Hasil penelitian Buseri *et al.* juga mendukung adanya korelasi yang tinggi dari TLC dan jumlah CD4 ( $r = 0,71$ ) (Buseri, Mark, & Jeremiah).

Beberapa hasil penelitian mendapatkan hasil yang berbeda atau berlawanan terhadap korelasi TLC dan jumlah CD4. Akinola *et al.* menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi kuat antara TLC dan CD4 (perempuan:  $r = 0,473$ ; laki-laki  $r = 0,384$ ) (Akinola *et al.*, 2004). Angelo *et al.* juga menyatakan hal yang sama bahwa terdapat korelasi kuat antara CD4 dan TLC, tetapi korelasi itu menjadi lemah saat pasien dibagi menjadi beberapa kelompok menurut jumlah CD4 (Angelo *et al.*, 2007).

Penelitian Ray *et al.* memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan jumlah CD8 hampir dua kali lipat pada pasien terinfeksi HIV dibandingkan kontrol orang HIV negatif (Ray, Gupta, Bala, Muralidhar, & Kumar, 2006). Penelitian Roederer *et al.* memperlihatkan bahwa semakin menurun jumlah CD4 maka jumlah CD8 semakin meningkat tetapi pada saat jumlah CD4 mendekati nol jumlah CD8 menurun (Roederer, Dubs, Anderson, Raju, & Herzenberg, 1995).

Pemeriksaan jumlah CD4 adalah pemeriksaan dengan harga tinggi sehingga susah dijangkau pada daerah dengan fasilitas terbatas. Infeksi HIV yang banyak

terjadi di negara berkembang mendorong suatu kebutuhan pemeriksaan laboratorium yang murah dan terjangkau. Panduan WHO sudah tidak menganjurkan penggunaan TLC namun penggunaan TLC diharapkan masih dapat digunakan sebagai sebuah alternatif pemeriksaan CD4. Beberapa hasil penelitian menyebutkan hasil korelasi yang berbeda antara jumlah CD4 dan TLC dari korelasi baik hingga ke lemah. Beberapa penelitian juga menyebutkan terjadi peningkatan jumlah CD8 pada pasien terinfeksi HIV sedangkan TLC dipengaruhi oleh jumlah CD4 dan jumlah CD8, peningkatan jumlah CD8 dapat mengaburkan penurunan jumlah CD4. Berdasarkan hal-hal tersebut Penulis meneliti korelasi antara jumlah CD4 dengan TLC dan korelasi antara jumlah CD4 dan TLC pada berbagai stadium klinis HIV menurut WHO.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

1. Apakah terdapat korelasi antara jumlah CD4 dengan TLC pada pasien HIV/AIDS
2. Apakah terdapat penurunan korelasi antara jumlah CD4 dengan TLC pada pasien HIV/AIDS dengan semakin beratnya stadium klinis menurut WHO

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui korelasi TLC dengan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS dan mengetahui pengaruh stadium klinis terhadap korelasi TLC dan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS.

## **1.4 Kegunaan Penelitian**

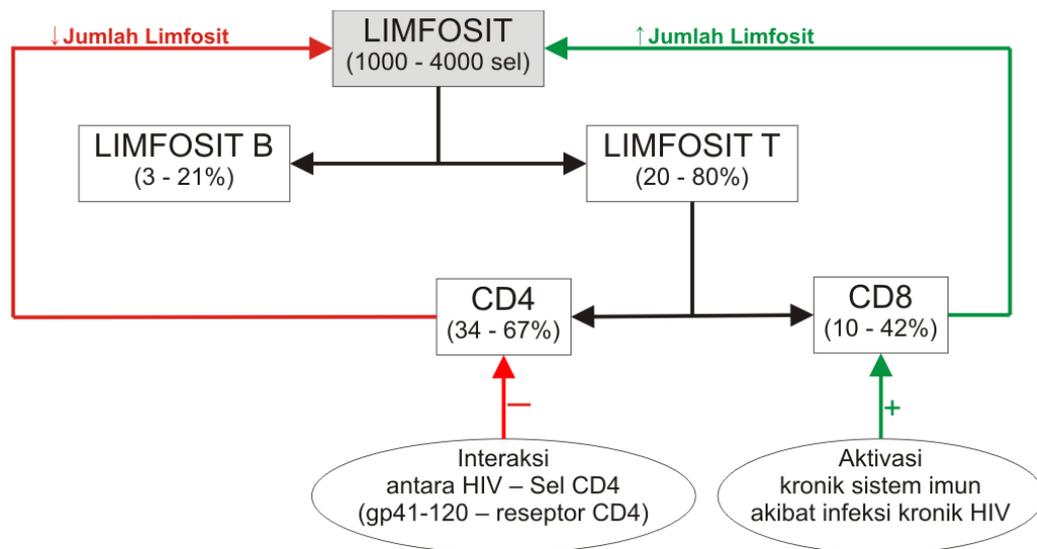
1. Kegunaan ilmiah: menambah pengetahuan mengenai peranan *total lymphocyte count* sebagai pemeriksaan penunjang infeksi HIV
2. Kegunaan praktis: penelitian ini diharapkan dapat memberi gambaran

hubungan *total lymphocyte count* dengan pemeriksaan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS sehingga pada daerah dengan fasilitas terbatas dimana jumlah CD4 tidak dapat diperoleh dapat digunakan pemeriksaan *total lymphocyte count* sebagai pengganti.

### **1.5 Kerangka Pemikiran**

Limfosit terdiri dari dua subtipe yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit T yang merupakan sel primer dari sistem pertahanan seluler dapat dibagi menjadi sel T helper (CD4) dan sel T suppressor (CD8). Sel CD4 merupakan bagian terbesar dari limfosit T yaitu sebanyak 34% – 67% (Wilson, 2008).

Pada infeksi HIV ditemukan penurunan secara selektif dari sel CD4 karena efek langsung dari virus atau respon imun dari tubuh. Penurunan secara selektif ini dikarenakan tropisme dari virus untuk menginfeksi sel CD4. HIV meninfeksi sel dengan cara berinteraksi dengan reseptor CD4. Sebagai bagian dari limfosit, penurunan jumlah CD4 juga akan menurunkan TLC. Dengan berlanjutnya infeksi, HIV mengakibatkan aktivasi kronik dari sistem imun tubuh. Aktivasi ini sebagian besar disebabkan karena terperangkapnya virion di dalam kelenjar limfoid yang menjadi sumber aktivasi sistem imun selular. Aktivasi kronik ini mengakibatkan peningkatan proliferasi dari limfosit T, tetapi dari aktivasi ini ditemukan adanya peningkatan sel CD8 dan penurunan sel CD4 (Catalfamo *et al.*, 2008). Penurunan sel CD4 akan mengakibatkan penurunan dari jumlah limfosit total secara keseluruhan, tetapi penurunan ini dapat dikaburkan oleh peningkatan sel CD8 pada aktivasi kronik sistem imun dalam infeksi HIV dikarenakan jumlah CD4 dan jumlah CD8 merupakan bagian dari limfosit.



**Gambar 1.1 Kerangka Pemikiran Penelitian**

### 1.6 Hipotesis

1. Terdapat korelasi antara jumlah CD4 dan TLC pada pasien HIV/AIDS.
2. Terdapat penurunan korelasi antara jumlah CD4 dan TLC pada pasien HIV/AIDS dengan semakin beratnya stadium klinis menurut WHO