

Hubungan Jumlah *Cluster of Differentiation 4* (CD4) dengan Infeksi Oportunistik Pada Pasien HIV/AIDS di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) DOK II Jayapura

MIRNA WIDIYANTI* DAN HOTMA HUTAPEA

Balai Litbang Biomedis Papua,
Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Diterima: tanggal 23 Februari 2015 - Disetujui: tanggal 16 Maret 2015
© 2015 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is an infection that attacks and weakens the immune system. HIV infection causes a decrease in the number of Cluster Differentiation 4 (CD4) thereby increasing the progression of the disease and lead to high risk of opportunistic infections (OI). The purpose of this study was to examine the relationship between CD4 cell count with opportunistic infections in patients infected with HIV/AIDS. Analytical research methods using cross-sectional design, by taking medical records. The population in this study were 67 patients with HIV/AIDS in the VCT Clinic Dok II Hospital Jayapura 2014. Data were processed with the Chi Square test hypotheses. Based on the results of hypothesis testing of 67 patients, there were 21 people have opportunistic infections. Tuberculosis is an opportunistic infection that is most common (17.9%). Significance of the relationship seen in the low CD4 counts (< 350 cells/mm³) and found value of 0.02 (CI 95%) which indicates that there is a relationship if $p < 0.05$. Conclusion: there is a relationship between CD4 cell count with opportunistic infections.

Key words: CD4, opportunistic infection, HIV/AIDS, hospital.

PENDAHULUAN

Acquired Immune deficiency Syndrome (AIDS) merupakan kumpulan gejala penyakit yang diakibatkan oleh infeksi *Human Immunodeficiency Virus*, yakni retrovirus yang menyerang dan merusak sel-sel limfosit T-helper (CD4⁺) sehingga imunitas tubuh akan terus menurun secara progresif. Imunitas tubuh yang melemah, menyebabkan kerentanan berbagai infeksi dan penyakit (Grant *et al.*, 2005; Widiyanti *et al.*, 2014). Epidemik AIDS menyebar secara cepat di Asia.

Lima negara Asia dengan mayoritas terbanyak kasus infeksi HIV adalah India, Myanmar, Nepal, Thailand dan Indonesia. Empat dari lima negara tersebut dengan epidemik terbanyak yaitu India, Myanmar, Nepal dan Thailand, sedangkan Indonesia masih tergolong negara dengan epidemik HIV/AIDS yang terus meningkat (Center for Disease Control, 2009a).

Di Indonesia, jumlah kasus HIV/AIDS mengalami peningkatan, pada akhir September 2014 tercatat 150.285 kasus HIV dan 55.799 AIDS yang tersebar di Indonesia. Lima provinsi yang memiliki prevalensi HIV tertinggi secara berurutan adalah DKI Jakarta 232.782 kasus HIV dan 7477 kasus AIDS, Jawa Timur 19.249 kasus HIV dan 8.976 kasus AIDS, Papua 16.051 kasus HIV dan 10.184 kasus AIDS, Jawa Barat 13.507 kasus HIV dan 4.191 kasus AIDS dan posisi kelima

* Alamat korespondensi:

Balai Litbang Biomedis Papua
Jln. Kesehatan No 10 Dok II, Jayapura, Papua.
Kode Pos: 99580. Telp.: (0967) 534389, fax.: (0967) 534697.
e-mail: ninawidhy@gmail.com

adalah Bali dengan 9.637 kasus HIV dan 4.261 kasus AIDS (Ditjen P2PL, 2013).

Target utama dari HIV adalah populasi CD4 yang berfungsi mengkoordinasikan sejumlah fungsi imunologis, sehingga penurunan jumlah dan fungsi sel CD4 menyebabkan gangguan respon imun dominan yang progresif. Pengukuran kadar sel CD4 penderita HIV/AIDS penting dilakukan secara rutin untuk mengetahui waktu pemberian terapi antiretroviral serta pencegahan infeksi oportunistik (Taylor *et al.*, 1989).

Infeksi oportunistik (IO) adalah infeksi mikroorganisme akibat adanya kesempatan untuk timbul pada kondisi-kondisi tertentu yang memungkinkan. Pengidap HIV di Indonesia cenderung mudah masuk ke stadium AIDS karena mengalami IO. Secara klinis digunakan perhitungan jumlah limfosit CD4 sebagai pertanda munculnya IO pada penderita AIDS. Penurunan CD4 disebabkan oleh kematian CD4 yang dipengaruhi oleh HIV. Jumlah CD4 yang normal berkisar antara 410-1.590 sel/mL darah. Ketika jumlahnya berada di bawah 350 sel/mL darah, kondisi tersebut sudah dianggap sebagai AIDS. Infeksi-infeksi oportunistik umumnya terjadi bila jumlah CD4 < 200 sel/mL atau dengan kadar lebih rendah (Pohan, 2006).

Infeksi HIV menyebabkan penurunan sistem imun progresif akibat jumlah dan fungsi sel CD4 yang berkurang. Infeksi HIV menyebabkan AIDS yaitu suatu sindrom yang ditandai penurunan jumlah sel limfosit T CD4 dan ketidakmampuan mengontrol infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik pada dasarnya disebabkan oleh organisme dengan kemampuan virulensi rendah, pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang baik dapat mengatasi infeksi ini secara baik dan sempurna. Pada penderita HIV yang memiliki sistem imun buruk dan tidak bekerja secara efektif, risiko dan keparahan infeksi oportunistik akan meningkat, sehingga infeksi oportunistik merupakan penyebab tersering meningkatnya mortalitas dan morbiditas pada pasien-pasien HIV (Sharma *et al.*, 2010).

Beberapa literatur menyebutkan bahwa ada korelasi antara penurunan jumlah CD4 dengan

kejadian oportunistik. Seperti pada tahun 2011 di Brazil tercatat bahwa ditemukan 9 dari 45 penderita HIV mempunyai kavitas di rongga mulut dengan jumlah sel CD4 < 200 sel/mm³ pada daerah dengan prevalensi tinggi infeksi *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas* (Brito *et al.*, 2011). Di Bangkok juga tercatat selama tahun 2010, sekitar 10 dari 131 sampel darah pasien seropositif *Cryptococcosis* dengan jumlah CD4 < 100 sel/mm³ (Pongasai *et al.*, 2010).

Berbagai infeksi oportunistik yang sering terjadi pada pasien HIV/AIDS adalah toksoplasmosis, kriptokokal, pneumonia, tuber-kulosis paru, infeksi virus sitomegalo, sepsis, karinii diare kronis, kandidiasis oroesofageal dan manifestasi infeksi pada kulit. Kondisi Indonesia yang secara geografis beriklim tropis dengan tingkat kelembaban udara relatif tinggi dan secara sosio-demografis termasuk negara yang sedang berkembang membuat berbagai jenis kuman mudah berkembang biak sehingga penderita HIV sering mengalami infeksi oportunistik yang bermacam-macam. Hal ini dikarenakan Orang dengan HIV AIDS (ODHA) cenderung lebih rentan akan infeksi, yang berhubungan dengan rendahnya jumlah CD4. Jumlah CD4 dapat menjadi penanda yang baik untuk menilai perkembangan dari HIV dan kemungkinan infeksi oportunistik (Nasronudin, 2007). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan jumlah CD4 dengan infeksi oportunistik pada pasien HIV/AIDS di RSUD Dok II Jayapura.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat deskriptif dengan menggunakan rancangan potong lintang, dilaksanakan di *Voluntary Conseling Test* (VCT) RSUD Dok II Jayapura pada tahun 2014. Sampel penelitian diambil menggunakan teknik *consecutive sampling* yakni penderita HIV/AIDS yang berkunjung ke VCT yang memiliki kelengkapan data rekam medik yang baik dan menandatangani formulir persetujuan (*inform consent*). Besar sampel, menurut rumus sebagai berikut: $n = \{Z^2(1-\alpha/2) \times P(1-P)\} / d^2$. Dimana nilai

$p= 0,84$ dan $d= 0,1$ (Lameshow *et al.*, 1997) sehingga nilai n yang didapat adalah 52 sampel. Dengan memperkirakan adanya penolakan maka sampel yang diambil lebih dari sampel minimal di genapkan menjadi 62 sampel. Metode penghitungan CD4 dengan metode *flow cytometry* menggunakan label fluoresensi yang mengukur jumlah dan ukuran sel. Hasil tes CD4 dilaporkan sebagai jumlah sel CD4 yang ada dalam satu milimeter kubik darah (sel/mm^3). Pengklasifikasi-an CD4 $<350 \text{ sel}/\text{mm}^3$ dan $>350 \text{ sel}/\text{mm}^3$ berdasarkan WHO (2009) tentang rekomendasi pasien HIV yang memulai terapi antiretroviral adalah pasien yang memiliki CD4 $<350 \text{ sel}/\text{mm}^3$. Analisis data menggunakan analisis statistik *chi square* yang disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi Frekuensi Infeksi Oportunistik

Data rekam medik dalam bentuk kuesioner dianalisis dengan metode distribusi frekuensi untuk mengetahui infeksi oportunistik yang dominan pada 62 responden sebagai subyek penelitian. Tabel 1 menunjukkan bahwa spektrum infeksi oportunistik yang dominan terlihat adalah tuberkulosis paru (17,8%) diikuti diare, *oral candidiasis*, *pnemonia pnemocystis*, dan *toxoplasma* masing-masing 3,0% dan *oral hairy leukoplakia*, *papular pruritic eruption* masing-masing 1,5%.

Prevalensi Penderita Infeksi Oportunistik

Pada penelitian ini, variabel dependen atau infeksi oportunistik dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pasien ada infeksi oportunistik dan kelompok pasien tidak ada infeksi oportunistik (Tabel 2). Tabel 2 juga menunjukkan bahwa dari 67 responden (orang) sebagai sampel penelitian ditemukan infeksi oportunistik pada 21 orang (31,3%), sedangkan dan 46 orang (68,7%) sisanya tidak ditemukan.

Distribusi Frekuensi Jumlah CD4

Hasil pengamatan dari 67 orang pasien sampel penelitian, dilakukan pengelompokkan

jumlah CD4. Tabel 3 menunjukkan bahwa sebanyak 44 orang (65,7%) pasien dengan CD4 $<350 \text{ sel}/\text{mm}^3$, dan 23 orang (34,4%) pasien dengan CD4 $> 350 \text{ sel}/\text{mm}^3$.

Hubungan antara jumlah CD4 dengan Infeksi Oportunistik

Tabel 4 menunjukkan bahwa dari 67 orang sampel pasien, terdapat infeksi oportunistik dengan jumlah CD4 $<350 \text{ sel}/\text{mm}^3$ sejumlah 18

Tabel 1. Berbagai kasus infeksi oportunistik pada penderita HIV/AIDS di RSUD Dok II, Jayapura tahun 2014.

Infeksi Oportunistik	Jumlah penderita	Persentase (%)
Diare	2	3,0
<i>Oral candidiasis</i>	2	3,0
<i>Oral Hairy Leukoplakia</i>	1	1,5
<i>Pnemonia Pneumocystis</i>	2	3,0
<i>Papular Pruritic Eruption</i>	1	1,5
Tuberkulosis	12	17,8
Toxoplasma	2	3,0
Tidak Ada	45	67,2
Total	67	100

Tabel 2. Distribusi frekuensi prevalensi infeksi oportunistik.

Infeksi Oportunistik	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Ada	21	31,3
Tidak ada	46	68,7
Total	67	100

Tabel 3. Distribusi frekuensi jumlah CD4 .

Jumlah CD4 (sel/mm^3)	Jumlah (orang)	Persentase (%)
< 350	44	65,7
> 350	23	34,3
Total	67	100

Tabel 4. Hubungan humlah CD4 dengan infeksi oportunistik.

IO	CD4		Total	Nilai P
	< 350	> 350		
Ada	18	3	21	0.02
Tidak ada	26	20	46	
Total	44	23	67	

orang, jumlah CD4 >350 sel/mm³ sejumlah 3 orang. Sementara dari 46 pasien yang tidak terdapat infeksi oportunistik dengan jumlah CD4 < 350 sel/mm³ sejumlah 26 orang, jumlah CD4 > 350 sel/mm³ sejumlah 20 orang.

Setelah dilakukan uji hipotesis menggunakan metode *chi square* dengan tingkat kemaknaan 0,05 ($\alpha = 5\%$), diperoleh nilai *p* (*p value*) adalah $p = 0,02$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa ada hubungan antara jumlah CD4 dengan infeksi oportunistik pada pasien HIV/AIDS.

Pembahasan

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik terbanyak dalam penelitian ini yaitu 17,8%. Hal ini dikarenakan TB masih merupakan penyakit endemis di beberapa negara berkembang seperti India dan Indonesia. Selain secara epidemiologis, keadaan geografis, iklim, dan keadaan sosioekonomi pasien HIV. TB secara cepat dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas dan kejadian *multi drug resistance* (MDR) (CDC, 2009b).

Infeksi oportunistik merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien HIV sejak epidemik HIV terjadi. Infeksi oportunistik ini terjadi akibat defisiensi imun sehingga jumlah CD4 menjadi rendah dan menyebabkan individu lebih rentan terkena infeksi. Penelitian yang dilakukan oleh Ghate *et al.* (2009), menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah sel CD4 < 200 sel/mm memiliki kerentanan enam kali dalam perkembangan infeksi oportunistik dibandingkan dengan jumlah sel CD4 > 350 sel/mm³. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa jumlah CD4 yang rendah menyebabkan individu lebih rentan terkena infeksi oportunistik.

Sistem imun penjamu merupakan faktor penting terjadinya infeksi oportunistik pada manusia. Bila terjadi kontak dengan antigen bakteri, maka diferensiasi dan proliferasi sel akan terangsang untuk membentuk populasi sel T yang spesifik (sel efektor dan sel memori). Sel memori tinggal dalam sirkulasi untuk beberapa tahun dan akan menghasilkan respon yang cepat apabila terjadi paparan dengan antigen. Rusaknya sistem imun akan mempermudah terjadinya infeksi.

Pada penderita HIV/AIDS, terjadi penurunan sel T CD4 disebabkan oleh kematian CD4 yang dipengaruhi oleh kematian CD4. Setelah infeksi akut, terjadi masa asimtomatik dimana penurunan jumlah CD4 secara lambat dan penurunan jumlah CD4 semakin tajam pada stadium lanjut, yang diawali oleh munculnya infeksi jamur. Pada CD4 < 200 sel/mm³ risiko infeksi oportunistik akan meningkat. Selain itu juga disebabkan faktor lain seperti lingkungan dan paparan dari bakteri atau jamur (Ghate *et al.*, 2009).

Respon pertahanan tubuh utama terhadap tuberkulosis diperantarai oleh imunitas seluler yang melibatkan respon limfosit T heper (CD4⁺) dan limfosit T sitotoksik (CD8⁺) (Schluger *et al.*, 1998). Interferon γ merupakan sitokin kunci yang terlibat dalam respon imun terhadap infeksi tuberkulosis. Hal ini disebabkan sitokin tersebut mampu memperantarai peningkatan daya bunuh makrofag terhadap mycobacterium dan meningkatkan respon imunitas seluler. Produksi interferon γ tersebut mengalami penurunan pada individu yang terinfeksi HIV (Havlir & Barnes, 1999). Pola produksi sitokin yang dihasilkan oleh limfosit T tersebut diduga mendasari kerentanan penderita HIV terhadap infeksi tuberkulosis. Limfosit Th1 yang menghasilkan Interferon γ (IFN) merupakan sentral pertahanan antimikrobakterial. Berlawanan dengan limfosit Th1, limfosit Th2 yang menghasilkan Interleukin-4 (IL-4) dan IL-10 tidak ikut berperan dalam pertahanan tubuh terhadap bakteri. Pasien yang terinfeksi HIV memiliki limfosit perifer yang menghasilkan IFN γ yang lebih sedikit dibanding normal namun tetap menghasilkan IL-4 dan IL-10 yang sama dengan pasien tuberkulosis yang tidak menderita HIV (Havlir & Barnes, 1999). Hal ini sekaligus menjadi bukti bahwa pengurangan respon Th1 pada orang yang terinfeksi HIV meningkatkan kerentanan terhadap tuberkulosis. Pada orang yang terinfeksi HIV resiko untuk mengalami tuberkulosis aktif sekitar 10% per tahun adapun resiko untuk mengalami penyakit TB primer yang progresif mencapai 40% (Daley, 1992). Di sisi lain, infeksi tuberkulosis juga diduga akan meningkatkan progresivitas infeksi HIV. Resiko untuk mengalami infeksi oportunistik dan

kematian lebih besar pada penderita yang mengalami koinfeksi HIV-TB dibandingkan seseorang yang terinfeksi HIV tanpa TB (Selwyn *et al.*, 1989).

Peningkatan mortalitas pada orang yang mengalami koinfeksi HIV-TB berkaitan dengan rendahnya jumlah sel limfosit T CD4⁺, infeksi oportunistik yang diderita sebelumnya serta penyakit ekstrapulmoner dan test tuberkulin yang negatif (Whalen, 1999). Potensi tuberkulosis dalam meningkatkan jumlah HIV secara *in vivo* lebih besar dibandingkan infeksi oportunistik yang lain. Hal ini terkait dengan kronisitas perjalanan infeksi tuberkulosis, peran TNF α dalam respon host/inang terhadap infeksi tuberkulosis serta terkait dengan aktivasi imun yang menyertai koinfeksi HIV/TB. Paparan tuberkulosis terhadap makrofag dan limfosit alveolar dari pasien yang terinfeksi HIV mampu meningkatkan replikasi virus (Zhang *et al.*, 1994).

KESIMPULAN

Prevalensi infeksi oportunistik sebanyak 21 orang dan tanpa infeksi oportunistik 46 orang dari 67 pasien HIV/AIDS selama tahun 2014. Nilai CD4 <350 sel/mm³ sebanyak 44 pasien (65.7%) sedangkan > 350 sel/mm³ sebanyak 23 pasien (34.4%). Terdapat hubungan antara jumlah CD4 dengan infeksi oportunistik ($p=0,02$) menunjukkan adanya hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Oleh karena itu, pada penelitian ini jumlah CD4 merupakan faktor risiko terjadinya infeksi oportunistik.

Saran

Bagi tenaga kesehatan agar meningkatkan penyuluhan pencegahan terhadap infeksi oportunistik dan komplikasi-komplikasinya yang bisa menyebabkan tingginya angka kematian dan kesakitan HIV/AIDS. Pola infeksi infeksi oportunistik pada daerah tertentu dapat menjadi petunjuk untuk memaksimalkan fasilitas kesehatan dan perobatan bagi pasien. Bagi pasien/masyarakat, infeksi oportunistik menjadi faktor risiko yang menunjukkan terjadinya suatu

proses penurunan sistem imun tubuh, oleh karena itu pasien diharapkan lebih waspada akan gejala dan tanda yang muncul.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada penanggungjawab dan seluruh staf VCT RSUD DOK II yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Back-Brito, GN, V.N.R. El Ackhar, S.M.R. Querido, S.S.F. dos Santos, A.O.C. Jorge, and A.S.M. Reis. 2011. Staphylococcus spp, Enterobacteriaceae and Pseudomonadaceae oral isolates from Brazilian HIV-positive patients. correlation with CD4 Cell Counts and Viral Load. *J Arch Oral Biol*. 56: 1041-1046.
- Center for Disease Control and Prevention. (CDC). 2009a. Epidemiology of HIV infection through. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/general/general.pdf>. [Accessed 23 Januari 2015].
- Center for Disease Control and Prevention. (CDC). 2009b. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infection in HIV-1 infected adults and Adolescents. Available from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwr.html>.
- Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (DP2MPL). 2013. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Daley, C.L. 1992. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction fragment-length polymorphism. *N. Eng. J. Med.* 326: 231-235.
- Ghate, M., S. Deshpande, S. Tripathy, M. Nene, P. Gedam, and S. Godbole. 2009. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immunosuppression represented by CD4 counts. *Int Journal Infectious Disease*. (13): 1-8.
- Grant, I., N. Sacktor, and J. McArthur. 2005. HIV neurocognitive disorders. *The Neurology of AIDS*. 2nd Ed. Oxford University Press. pp: 357-370.
- Havlrir, D.V. and P.F. Barnes. 1999. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 340: 367-373.
- Lameshow, S., D.W. Homer, J. Klar, and S.K. Lawn. 1997. *Besar sampel dalam penelitian kesehatan*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Nasronudin. 2007. HIV/AIDS pendekatan biologi molekuler, klinis, dan sosial. Airlangga University Press. Surabaya.

- Pohan, H.T. 2006. Infeksi dibalik ancaman HIV. Penerbit Farmacia. Jakarta.
- Pongasai, P., K. Atamasirikul, and S. Sungkanuparph. 2010. The role of serum cryptococcal antigen screening for the early diagnosis of Cryptococcosis in HIV-infected patients with different ranges of CD4 cell counts. *J. Infect.* 60: 474-477.
- Schluger, N.W. and W.N. Rom. 1998. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 157: 679-691.
- Selwyn, P.A. 1989. A prospective study of the risk for tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection. *N Engl J Med.* 320: 545-546.
- Sharma, S., G.P. Dhungana, B.M. Pokhrel, and B.P. Rijal. 2010. Opportunistic Infections in Relation to CD4 Level Among HIV Seropositive Patients from Central Nepal. *Nepal Med Coll Journal*; 12 (1): 1-4.
- Taylor, J.M., J.L. Fahey, R. Detels, and J.V. Giorgi. 1989. CD4 Percentage, CD4 Number and CD4:CD8 Ratio in HIV Infection: Which to Choose and How to Use. *Journal of Acquired Immuno Deficiency Syndrome.* 2(2) 114-24.
- Whalen, C. 1995. Accelerated course of HIV after tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 151: 120-135.
- Widiyanti, M., S. Sandy, dan H.A. Wibowo. 2014. Analisis sub tipe HW-1 dan faktor penyebarannya pada penderita HW di RS. Yowari Kabupaten Jayapura, Papua. *J. Biol Papua.* 6(1): 25-30.
- World Health Organization (WHO). 2009. Summary of major recommendation. [serial online] [cited 2014 Jul 02]. Available from : <http://www.who.int>.
- Zhang, M., J. Gong, D.V. Iyer, B.E. Jones, R.L. Modlin, and P.F. Barnes. 1994. T cell cytokine respons in persons with TB and HIV infection. *J. Clin Invest.* 94: 2435-2442.