

**INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Nilai Rujukan <i>Soluble Transferrin Receptor (sTfR)</i> { <i>Soluble Transferrin Receptor Reference Value (sTfR)</i> }	211–214
Anggraini Iriani, Endah Purnamasari, Riadi Wirawan	211–214
Analisis <i>Absolute Neutrophil Count</i> di Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi (<i>Analysis of Absolute Neutrophil Count in Breast Cancer Patients with Chemotherapy</i>)	215–219
Arifa Moidady, Tenri Esa, Uleng Bahrun	215–219
<i>Packed Red Cell</i> dengan Delta Hb dan Jumlah Eritrosit Anemia Penyakit Kronis (<i>Packed Red Cells with Delta Hb and Erythrocytes in Anemia of Chronic Disease</i>)	220–223
Novita Indayanie, Banundari Rachmawati	220–223
Indeks Aterogenik Plasma di Infark Miokard Akut dan Penyakit Diabetes Melitus (<i>Atherogenic Index of Plasma in Acute Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus</i>)	224–226
Zulfikar Indra, Suci Aprianti, Darmawaty E.R.	224–226
Ret-He dalam Diagnosis sebagai Tolok Ukur dalam Mendeteksi Kekurangan Zat Besi di Ibu Hamil (<i>Ret-He in Diagnostic Parameter to Detecting Iron Deficiency in Pregnant Women</i>)	227–230
Imee Surbakti, Adi Koesoema Aman, Makmur Sitepu	227–230
Perbedaan Bermakna Kadar <i>Serum Amyloid A</i> antara Stenosis Koroner dibandingkan Bukan Stenosis Koroner (<i>Significantly Higher Level of Serum Amyloid A Among Coronary Stenosis Compared to Nonstenosis</i>)	231–236
I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini	231–236
<i>Hybridization-Based Nucleic Acid Amplification Test</i> terhadap <i>Cartridge-Based Nucleic Acid Amplification Test</i> terkait <i>Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> (<i>Hybridization-Based Nucleic Acid Amplification Test Towards Cartridge-Based Nucleic Acid Amplification Test in Multidrug-Resistant Tuberculosis</i>)	237–243
Ivana Agnes Sulianto, Ida Parwati, Nina Tristina, Agnes Rengga I.	237–243
Protein Rekombinan 38 Kda <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> dalam <i>Interleukin-2</i> dan <i>Interleukin-4</i> Serta Limfosit T <i>Cd3⁺</i> (<i>The Mycobacterium Tuberculosis 38 Kda Recombinant Protein in Interleukin-2 and Interleukin-4 as well as Cd3⁺ T Lymphocytes</i>)	244–249
Maimun Z Arthamin, Nunuk S Muktiati, Tri wahju Astuti, Tri Yudani M Raras, Didit T Setyo Budi, Francisca S. Tanoerahardjo4	244–249
Angka Banding Albumin Kreatinin Air Kemih dan HbA1c Serta Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Urinary Albumin to Creatinine Ratio with HbA1c and Estimated Glomerulo Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>)	250–256
Amiroh Kurniati, Tahono	250–256

Zat Besi di Pendonor Teratur dan yang Tidak Teratur (<i>Iron in Regular and Nonregular Donors</i>) Irna Diyana Kartika, Lince Wijoyo, Syahraswati, Rachmawati Muhiddin, Darwati Muhamadi, Mansyur Arif.....	257–260
Deteksi Antibodi Multipel Hepatitis C dalam Darah Donor (<i>Multiple Antibody Detection of hepatitis C in Donor Blood</i>) Ranti Permatasari, Aryati, Budi Arifah.....	261–265
Oxidized-Low Density Lipoprotein dan Derajat Stenosis Penyakit Jantung Koroner (<i>Oxidized-Low Density Lipoprotein And Stenosis Level In Coronary Artery Disease</i>) Sutamti, Purwanto Ap, Mi. Tjahjati.....	266–272
Protein 24 HIV dan Limfosit T-CD4 ⁺ di Infeksi HIV Tahap I (<i>HIV P24 Protein and CD4⁺T-Lymphocyte in Stage I HIV Infection</i>) I Made Sila Darmana, Endang Retnowati, Erwin Astha Triyono	273–279
Fibrinogen dan Transcranial Doppler di Strok Iskemik Akut (<i>Fibrinogen and Transcranial Doppler in Acute Ischemic Stroke</i>) Hafizah Soraya Dalimunthe, Adi Koesoema Aman, Yuneldi Anwar.....	280–284
Kesahihan Diagnostik Hemoglobin Retikulosit untuk Deteksi Defisiensi Zat Besi di Kehamilan (<i>Diagnostic Validity of Reticulocyte Hemoglobin for Iron Deficiency Detection in Pregnancy</i>) Tri Ratnaningsih, Budi Mulyono, Sutaryo, Iwan Dwiprahasto.....	285–292
Rerata Volume Trombosit dan Aggregasi Trombosit di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Mean Platelet Volume and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus Type 2</i>) Malayana Rahmita Nasution, Adi Koesoema Aman, Dharmo Lindarto	293–297
Kaitan IgE Spesifik Metode Imunoblot terhadap ELISA pada Rinitis Alergi (<i>Association Between Specific IgE Immunoblot Method with ELISA on Allergic Rhinitis</i>) Aryati, Dwi Retno Pawarti, Izzuki Muhashonah, Janti Tri Habsari.....	298–303

TELAAH PUSTAKA

Diagnosis Tiroid (<i>Diagnosis of Thyroid</i>) Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif	304–308
---	---------

LAPORAN KASUS

Talasemia Beta Hemoglobin E (<i>Hemoglobin E Beta Thalassemia</i>) Viviyanti Zainuddin, agus Alim Abdullah, Mansyur Arif	309–312
---	---------

MANAGEMEN LABORATORIUM

Mutu Layanan Menurut Pelanggan Laboratorium Klinik (<i>Service Quality Regarding to the Clinical Laboratory Customer</i>) Mohammad Rizki, Osman Sianipar	313–318
---	---------

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 3 Juli 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

PENELITIAN

PROTEIN 24 HIV DAN LIMFOSIT T-CD4⁺ DI INFEKSI HIV TAHAP I

(HIV p24 Protein and CD4⁺ T-lymphocyte in Stage I HIV infection)

I Made Sila Darmana¹, Endang Retnowati¹, Erwin Astha Triyono²

ABSTRACT

Measuring HIV p24 protein is a test which is more practical than determination of CD4⁺ Tlymphocyte counts and viral load, as it does not require a very sophisticated instrument and requires a lower cost. Independent predictive value of p24 to the decline of CD4⁺ T-lymphocytes, clinical progression and survival in HIV-infected patients have been reported. In this study, HIV-infected patients were found to have HIV p24 protein levels inversely proportional to CD4⁺ Tlymphocyte counts by using Spearman test ($R^2=0.225$; $p=0.0331$). Studies on the correlation between HIV p24 protein levels and CD4⁺ T-lymphocyte counts in stage I HIV infection have not yet been reported. The aim of this study was to prove the correlation between HIV p24 protein levels and CD4⁺ Tlymphocytes in stage I HIV infection. Research issue was whether a correlation between HIV p24 protein levels and CD4⁺ T-lymphocyte counts in stage I HIV infection existed? The hypothesis was that a correlation between HIV p24 protein levels and CD4⁺ T-lymphocyte counts in stage I HIV infection existed. The study design was cross sectional observational. Subjects consisted of 30 stage I HIV-infected patients treated at the Infectious Disease Intermediate Care Unit, Dr. Soetomo Hospital and VCT Clinic of the Dr. Ramael Naval Hospital, Surabaya from May to July 2014. Stage I HIV infection is an asymptomatic HIV infection or with persistent generalized lymphadenopathy and the patient is able to perform normal activities. Levels of p24 were measured by ELISA method and CD4⁺ T-lymphocyte counts using flowcytometry (BD FACSCaliburTM). The results were statistically analyzed using Pearson's correlation test. HIV p24 protein levels in stage I of HIV infection ranged from 1.8 to 10.8 pg/mL, mean of 5.14 pg/mL and a standard deviation of 2.08 pg/mL. CD4⁺ T-lymphocyte counts decreased with a range of 49-559 cells / μ L for absolute values and 4.42–26.02% for percentage values Correlations between blood p24 levels and CD4⁺ T-lymphocyte counts either absolute ($r=-0.392$, $p=0.032$) or percentage ($r=-0.363$, $p=0.049$) were found. In stage I HIV-infected patients, a negative correlation was found between p24 levels and CD4⁺ T-lymphocyte counts, in both CD4⁺ T-lymphocyte counts as absolute and as well as percentage values. This negative correlation showed that the p24 HIV levels were inversely proportional to the CD4⁺ T-lymphocyte counts. HIV p24 protein levels have a possibility to be used predicting CD4⁺ T-lymphocyte counts.

Key words: HIV p24 protein, CD4⁺ T-lymphocytes, stage I HIV infection

ABSTRAK

Pemeriksaan protein 24 HIV (p24) merupakan uji yang lebih sederhana dibandingkan dengan pemeriksaan jumlah limfosit T-CD4⁺ maupun beban virus, karena tidak memerlukan alat yang sangat canggih dan memerlukan biaya yang lebih murah. Nilai peramalan independen p24 terhadap penurunan limfosit T-CD4, kemajuan klinis dan daya tahan pasien yang terinfeksi HIV pernah dilaporkan. Laporan ini mengemukakan bahwa pasien yang terinfeksi HIV terdapat temuan kadar p24 berbanding terbalik dengan jumlah limfosit T-CD4⁺ yang diuji Spearman ($R^2=0,225$; $p=0,0331$). Penelitian tentang kenasaban antara kadar p24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ infeksi HIV tahap I belum pernah dilaporkan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya kenasaban antara kadar protein 24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ infeksi HIV tahap I lewat pembuktian. Penelitian bersifat amatan potong lintang. Subjek penelitian terdiri dari 30 pasien terinfeksi HIV tahap I yang dirawat di Unit Perawatan Intermediate Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo dan klinik VCT RS Angkatan Laut Dr. Ramael Surabaya antara bulan Mei–Juli 2014. Infeksi HIV tahap I adalah jenis HIV yang tidak bergejala atau disertai penyakit limfadenopati generalisata persisten dan pasien mampu beraktivitas secara normal. Pemeriksaan kadar p24 menggunakan metode ELISA dan jumlah limfosit CD4⁺ menggunakan flowcytometry (BD FACS CaliburTM). Hasil dianalisis secara statistik menggunakan uji kenasaban Pearson. Kadar p24 HIV di infeksi HIV tahap I berkisar antara 1,8–10,8 pg/mL dengan rerata 5,14 pg/mL dan simpang baku 2,08 pg/mL. Jumlah limfosit T-CD4+ mengalami penurunan dengan rentang antara 49–559 sel/ μ L untuk nilai mutlak dan antara 4,42–26,02% untuk nilai persentase. Antara kadar p24 dan jumlah limfosit T-CD4+ darah baik mutlak ($r=-0,392$; $p=0,032$) maupun persentase ($r=-0,363$; $p=0,049$) didapatkan kenasaban. Didapatkan kenasaban negatif antara kadar p24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4+ baik jumlah limfosit T-CD4+ mutlak maupun persentase di pasien terinfeksi HIV tahap I. Kenasaban negatif ini berarti bahwa kadar protein 24 HIV berbanding terbalik dengan jumlah limfosit T-CD4⁺. Kadar p24 memiliki peluang digunakan untuk meramalkan jumlah limfosit T-CD4⁺.

Kata kunci: Protein 24, limfosit T-CD4⁺, infeksi HIV tahap I

¹ Departemen Patologi Klinik, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. E-mail: siladarmana@yahoo.com

² Departemen Penyakit Dalam, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

PENDAHULUAN

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) disebabkan oleh retrovirus tertentu yang disebut *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) merupakan himpunan gejala tertentu yang ditandai oleh penurunan dan kerusakan sistem kekebalan tubuh.¹⁻³ Berdasarkan data Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kemenkes Republik Indonesia sampai bulan September 2013, jumlah pasien yang terinfeksi HIV di Indonesia mencapai 128.995 orang, sedangkan pasien pengidap AIDS tercatat 47.633 orang.⁴

Infeksi HIV dan AIDS di seluruh dunia sebagian besar disebabkan oleh HIV-1.⁵ *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) memerlukan reseptor khusus molekul CD4 untuk dapat menempel di sel inang melalui molekul glikoprotein 120 dari selubung virus. Molekul CD4 paling banyak didapatkan di sel limfosit T, di samping sel: astrosit, monosit, makrofag dan sel dendritik.⁶ Sel limfosit T-CD4⁺ merupakan target utama infeksi HIV.^{6,7} Jumlah limfosit T-CD4⁺ di pasien terinfeksi HIV akan mengalami penurunan, disebabkan oleh beberapa mekanisme, antara lain kematian sel secara langsung karena kesatuan membran plasma hilang akibat penonjolan dan perobekan oleh virion.^{8,9}

Jumlah limfosit T-CD4⁺ merupakan petunjuk paling baik untuk mengetahui secara cepat kemampuan respons imun di pasien terinfeksi HIV. Jumlah limfosit T-CD4⁺ kurang dari 350/ μ L merupakan petunjuk untuk memulai pengobatan antiretroviral.^{5,9} Pemeriksaan beban virus yang mengukur kadar RNA HIV dalam plasma pasien terinfeksi HIV juga merupakan komponen penting pada pemantauan pasien dan memulai pengobatan ARV.^{5,10} Pemeriksaan protein 24 (p24) HIV-1 merupakan uji yang lebih sederhana dibandingkan dengan pemeriksaan jumlah limfosit T-CD4⁺ maupun beban virus, karena tidak memerlukan alat yang sangat canggih, selain itu memerlukan biaya yang lebih murah. Pemeriksaan p24 ini juga dilaporkan memiliki kepekaan dan reproduksibilitas sebanding dengan pemeriksaan beban virus.^{11,12}

P24 merupakan protein yang membentuk bagian protein pembungkus virus (*capsid*), bersifat nonglikosilasi dengan berat molekul 24 kDa.^{5,13} Kenasabhan yang baik antara pemeriksaan p24 dan beban virus telah dilaporkan dengan koefisien kenasabhan *Spearman* ($r=0,671$, $p<0,01$).¹⁴ Nilai peramalan independen p24 terhadap penurunan limfosit T-CD4⁺, perkembangan klinis dan daya tahan pasien terinfeksi HIV pernah dilaporkan. Laporan ini menyebutkan bahwa di pasien terinfeksi HIV ditemukan kadar p24 berbanding terbalik dengan

jumlah limfosit T-CD4⁺ yang diuji menurut *Spearman* ($R^2=0,225$; $p=0,0331$).¹⁵

Pasien terinfeksi HIV tahap I selama ini diperiksa jumlah limfosit T-CD4⁺ untuk menentukan status imunnya dan saat memulai pengobatan ARV. Pemeriksaan p24 dapat digunakan untuk menggantikan jumlah limfosit T-CD4⁺ jika ditemukan kenasabhan yang baik. Penelitian tentang kenasabhan antara kadar p24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ di infeksi HIV tahap I belum pernah dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya kenasabhan antara kadar p24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ darah di infeksi HIV tahap I dengan membuktikannya. Masalah penelitian yang dikaji adalah apakah ada kenasabhan antara kadar p24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ di infeksi HIV tahap I?

METODE

Penelitian ini adalah analitik pengamatan dengan rancangan potong lintang. Tempat penelitian di Ruang Unit Perawatan Intermediate Penyakit Infeksi (UPIPI) RSUD Dr. Soetomo, klinik VCT Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramaelan Surabaya dan Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus besarnya untuk koefisien kenasabhan di sampel tunggal dan didapatkan besarnya paling sedikit 29 orang. Sampel penelitian terdiri dari 30 orang pasien infeksi HIV tahap I yang datang di poliklinik UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan klinik VCT RS Angkatan Laut Dr. Ramaelan Surabaya selama masa waktu bulan Mei sampai Juli 2014. Patokan penerimaan sampel adalah pasien terinfeksi HIV tahap I menurut WHO. Hasil memeriksa HIV positif dengan tiga cara berbeda, yang bersangkutan berusia lebih dari 14 tahun dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Patokan penolakan sampel adalah pasien terinfeksi HIV yang telah menerima pengobatan kortikosteroid atau antiretrovirus (ARV), serta menderita infeksi lain selain HIV. Infeksi HIV tahap I diberi batasan sebagai jenis yang tidak bergejala atau dengan limfadenopati generalisata persisten dan pasien bersangkutan masih mampu melakukan aktivitas secara normal. Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya telah menyetujui dan menyatakan laik patut untuk penelitian ini.

Sampel darah vena diambil sebanyak 5 mL dari vena kubiti secara aseptik, 3 mL dimasukkan dalam tabung EDTA untuk pemeriksaan jumlah limfosit T-CD4⁺, sedangkan 2 mL ke dalam tabung biasa tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan serum p24.

Sampel darah untuk pemeriksaan jumlah limfosit T-CD4⁺ harus segera diperiksa dalam waktu 30 jam, sedangkan serum untuk pemeriksaan kadar p24 disimpan pada suhu -20°C di Litbang Patologi Klinik sampai pemeriksaan dapat dilakukan.

Pemeriksaan p24 dilakukan dengan metode ELISA menggunakan reagen *Retro-tek HIV-1 p24 Antigen Elisa* dari *Zepto Metrix Corporation* (New York). Asas ELISA yang dipakai pada pemeriksaan p24 HIV adalah *double antibody sandwich Elisa*. Pemeriksaan jumlah limfosit T-CD4⁺ dilakukan dengan menggunakan metode *flowcytometry*, menggunakan alat *FACS Calibur* dari *Becton Dickinson* (BD) dengan reagen BD *Tritest CD3 FITC/CD4 PE/CD45 PerCP*.

Uji statistik dilakukan untuk melihat keberadaan kenasabhan antara kadar p24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ darah dengan menggunakan uji terkait menurut *Pearson*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah sampel penelitian sebanyak 30 orang pasien terinfeksi HIV tahap I. Semua sampel mempunyai faktor kebahayaan positif, hasil memeriksa HIV yang reaktif dengan tiga cara berbeda, tidak mengalami keluhan, tanpa pengobatan kortikosteroid atau antiretrovirus dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan tindakan. Sampel terdiri dari 18 orang (60,0%) laki-laki dan

Tabel 1. Ciri sampel penelitian

Tolok ukur	Sampel penelitian (n=30)
Umur (tahun)	
Rerata±SB	32,17±10,03
Rentang	17–54
Orientasi seks:	
Hoseksual (%)	27 (90,0)
Homoseksual (%)	3 (10,0)
Pekerjaan:	
Wiraswasta (%)	11 (36,7)
Ibu rumah tangga (%)	11 (36,7)
Lain-lain (%)	8 (26,6)
Faktor kebahayaan:	
Seks bebas (%)	15 (50,0)
Tertular dari suami (%)	12 (40,0)
Homoseksual (%)	3 (10,0)
Kadar p24 (pg/mL)	
Rerata±SB	5,14±2,08
Rentang	1,80–10,80
Limfosit T-CD4 ⁺ mutlak (sel/µL)	
Rerata±SB	304,07±129,54
Rentang	49–559
Limfosit T-CD4 persen (%)	
Rerata±SB	16,79±6,27
Rentang	4,42–26,02

Keterangan: SB=Simpang Baku

12 orang (40,0%) perempuan. Ciri sampel penelitian disajikan di Tabel 1.

Perbandingan laki-laki lebih besar daripada perempuan pada penelitian sesuai dengan data persentase pasien AIDS berdasarkan jenis kelamin. Menurut Kemenkes Republik Indonesia perbandingan tersebut adalah laki-laki sebanyak 55,7%, perempuan 29,2% dan tidak diketahui jenis kelaminnya sebesar 15,1%.⁴ Perbandingan laki-laki yang menderita infeksi HIV lebih banyak daripada perempuan, hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh faktor sosial dan perilaku. Laki-laki lebih banyak melakukan perilaku yang berkebahayaan terhadap penularan HIV, yaitu seks bebas dan penggunaan obat intravena, ditambah dengan keberadaan pelacuran di masyarakat.¹⁶

Berdasarkan pengelompokan umur didapatkan sebagian besar berumur antara 20–39 tahun (76,66%). Hal ini sesuai dengan data dari Kemenkes Republik Indonesia, yang mengemukakan bahwa sebagian besar pasien AIDS berumur antara 20–39 tahun (63,2%).⁴ Infeksi HIV/AIDS cenderung terjadi pada usia muda atau subur karena usia muda lebih berkemungkinan untuk memiliki faktor kebahayaan yang berhubungan dengan penularan HIV. Penggunaan obat intravena dan perilaku seks yang tidak aman dimulai pada umur antara 13–20 tahun. Remaja dan dewasa muda tidak mendapatkan penerangan yang tepat tentang pendidikan seks dan reproduksi.¹⁷

Berdasarkan jenis pekerjaan, sebagian besar adalah ibu rumah tangga dan wiraswasta, masing-masing 36,7%, disusul pekerjaan lainnya, yaitu pekerja salon, anggota TNI, penjaga toko, pengamen dan tukang sapu jalan. Hal ini menunjukkan pasien infeksi HIV/AIDS berasal dari semua golongan masyarakat, baik kelompok kebahayaan tinggi maupun masyarakat umum. Jumlah ibu rumah tangga terinfeksi HIV yang tinggi adalah karena tertular suami yang sedang dirawat di UPIPI.⁷

Sebagian besar (90%) pasien tergolong heteroseksual dan sisanya adalah homoseksual. Faktor kebahayaan terbesar yang memudahkan penularan HIV adalah melalui seks bebas dan tertular dari pasangannya. Data dari Kemenkes Republik Indonesia menyebutkan faktor kebahayaan penularan HIV adalah heteroseksual 61,2%, homo-biseksual 2,5% dan melalui pengguna Napza suntik (penasun) 17,5%. Penularan melalui penasun tidak didapatkan pada penelitian ini karena selama pengumpulan data tidak ada pasien yang berasal dari kelompok pengguna Napza yang datang memeriksakan diri. Penularan yang tinggi secara berhubungan heteroseksual terkait dengan perilaku seks bebas meningkat dan pelacuran yang marak, disertai kesadaran para pelanggan pekerja seks menggunakan kondom yang rendah.

Hal tersebut kemudian dapat menularkan kepada pasangannya yang di rumah.^{4,16}

Kadar protein 24 HIV di 30 pasien terinfeksi HIV tahap I berkisar antara 1,8–10,8 pg/mL. Penelitian yang dilakukan Spacek *et al*¹⁸ di 213 pasien terinfeksi HIV dan belum mendapatkan pengobatan ARV, didapatkan kadar protein 24 HIV berkisar antara 79,43–19,952 fg/mL dengan median 5,011 fg/mL.¹⁸ Schupbach *et al*¹⁵ melaporkan telitiannya di lima (5) pasien terinfeksi HIV dan telah mendapatkan pengobatan ARV jangka panjang dan viremia terkendali dengan jumlah keseluruhan sebanyak 70 sampel, didapatkan kadar protein p24 berkisar antara 0,7–4,8 pg/mL, dengan sebuah (1) sampel (1,43%) tidak terdeteksi adanya protein 24 HIV.¹⁵

Perbedaan kadar protein 24 HIV yang terdeteksi di pasien terinfeksi HIV pada penelitian ini dipengaruhi oleh banyak faktor, di antaranya adalah: tahap perjalanan penyakit, status imunologis pasien, subtipen virus dan gizi pasien. Tahapan penyakit lebih lanjut dan kerusakan sistem imun yang ditandai dengan peningkatan beban virus dan kadar limfosit T-CD4⁺ semakin berkurang diikuti dengan kadar protein 24 HIV yang meningkat. Subtipen virus atau keanekaragaman gen mempengaruhi kepekaan pemeriksaan protein 24 HIV. Gizi yang baik dapat memperbaiki status imun pasien. Sebaliknya gizi yang kurang mengandung asam amino esensial dan mikronutrien (zat besi, Zinc, asam folat, vitamin B12, C dan A) dapat menyebabkan komponen kekebalan tubuh rusak.^{14,19,20}

Perbedaan kadar protein 24 antar penelitian di atas disebabkan oleh perbedaan patokan pemilihan sampel, pengobatan ARV dan kepekaan cara memeriksa yang digunakan. Pengobatan ARV yang menghambat salinan HIV, sebaliknya akan meningkatkan jumlah limfosit T-CD4⁺.¹⁹ Kepakaan cara memeriksa protein 24 HIV dengan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) baku dapat ditingkatkan dengan *heat denaturation*, penguatan isyarat berlandaskan tiramid dan penggunaan bufer pelisis virus yang lebih baik.^{18,19} Dewasa ini juga dikembangkan pemeriksaan protein 24 HIV dengan *nanoparticle-based biobarcode amplification* (BCA) penentuan kadar yang digabungkan dengan PCR dan gel elektroforesis. Cara ini dapat meningkatkan batas deteksi protein 24 HIV sampai 0,1 pg/mL.²¹

Protein 24 HIV dapat dideteksi antara 10–14 hari setelah infeksi, positif tujuh hari setelah uji RNA HIV, serta lebih awal daripada antibodi terhadap HIV selama infeksi akut. Protein 24 dapat digunakan untuk memantau kemajuan penyakit dan respons terhadap pengobatan ARV.²² Peningkatan transkripsi virus meningkatkan kepekatan RNA genomik dan protein virus intrasel, kemudian diikuti peningkatan

pembentukan dan pelepasan partikel virus sehingga terjadi peningkatan kepekatan protein 24 ekstrasel. Schupbach¹⁵ telah berhasil mengukur kadar protein 24 di 92,5% sampel serum yang disimpan selama 10 tahun dan menemukan kepekatan protein 24 secara bermakna berasal dengan kebahayaan kemajuan menjadi AIDS, sedangkan RNA HIV telah menurun ke tingkat tidak terdeteksi di lebih dari 70% sampel.¹⁹

Penelitian Ondo *et al*²³ di 173 pasien pengidap infeksi HIV berbagai tahapan didapatkan bahwa kadar protein 24 di *cut off* tertentu dapat digunakan untuk meramalkan nilai beban virus dengan menggunakan kurva ROC. Kadar protein 24 dengan *cut off* 204,17 fg/mL memprediksi RNA virus lebih dari atau sama dengan 398,12 kopi/mL dengan AUC 0,786, kepekaan 74,4% dan kekhasan 65,3%. Kadar protein 24 dengan *cut off* 4.365,16 fg/mL meramalkan RNA virus lebih dari atau sama dengan 100.000 kopi/mL dengan AUC 0,849, kepekaan 83,9% dan kekhasan 89,1%.²³

Jumlah limfosit T-CD4⁺ mutlak di 30 pasien terinfeksi HIV tahap I berkisar antara 49–559 sel/ μ L, sedangkan persentase limfosit T-CD4⁺ berkisar antara 4,42–26,02%. Catalfamo *et al*²⁴ melaporkan jumlah limfosit T-CD4⁺ di 20 pasien terinfeksi HIV berkisar antara 183–503 sel/ μ L.²⁴ Hasil ini menunjukkan sebanyak 22 orang (73,33%) pasien terinfeksi HIV tahap I memiliki jumlah limfosit T-CD4⁺ lebih rendah dibandingkan dengan nilai rentang normal menurut BD *Biosciences* yaitu 410–1.590 sel/ μ L. Berdasarkan nilai persentase limfosit T-CD4⁺, seluruh pasien yang terinfeksi HIV tahap I menunjukkan penurunan dibandingkan dengan nilai normal menurut BD *Biosciences* yaitu sebanyak antara 31–60%.

Jumlah limfosit T-CD4⁺ di pasien terinfeksi HIV tahap I dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: stres, subtipen dan beban virus, serta gizi pasien. Faktor stres, adalah akibat terdiagnosis infeksi HIV yang dapat meningkatkan hasilan kortikosteroid dari korteks adrenal dan berdampak imunosupresif di sistem limforetik, sehingga menekan fungsi serta jumlah limfosit, termasuk jenis T-CD4⁺.²⁵

Berdasarkan pengelompokan golongan jumlah limfosit T-CD4⁺ menurut pengelompokan HIV/AIDS dari CDC didapatkan pasien dengan jumlah limfosit T-CD4⁺ lebih dari atau sama dengan 500 sel/ μ L (golongan 1) sebanyak seorang (3,3%), 200–499 sel/ μ L; (golongan 2) sebanyak 21 orang (70,0%) dan kurang dari 200 sel/ μ L (golongan 3) sebanyak delapan (8) orang (26,7%). Penelitian Johanis *et al*²⁶ menemukan jumlah limfosit T-CD4⁺ golongan 1 sebesar 20%, yang ke-2 sebesar 47% dan ke-3 sebesar 33%.²⁶ Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah limfosit T-CD4⁺ di pasien terinfeksi HIV tahap I pada penelitian ini sangat beragam. Hal ini sesuai dengan ramalan

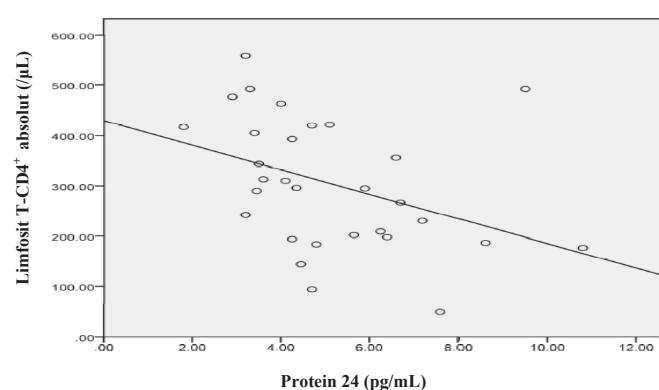
bawa tahapan penyakit di infeksi HIV tidak sama dengan jumlah limfosit T-CD4⁺.

Pasien dengan jumlah limfosit T-CD4⁺ lebih dari 500 sel/ μ L karena kemungkinan proses infeksi masih pada tahap awal dan pasien masih memiliki status imun yang baik. Sebagian pasien yang terinfeksi HIV, yang disebut sebagai *long-term nonprogressors* memiliki jumlah limfosit T-CD4⁺ dalam rentang normal dan stabil bertahun-tahun meskipun tidak mendapatkan pengobatan antiretrovirus. Pasien ini menunjukkan respons imun khas yang baik terhadap HIV, baik yang terkait humoral (antibodi neutralisasi) maupun respons imun sel (limfosit T-CD8⁺ khusus terhadap HIV). Faktor inang yang berperan dalam *longterm nonprogressor* masih belum jelas, tetapi diduga berkaitan dengan perpindahan gen.⁵

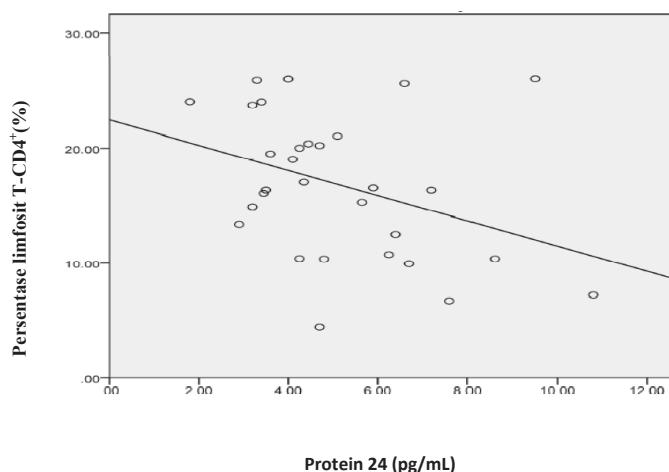
Berdasarkan batas jumlah limfosit T-CD4⁺ untuk mendapatkan pengobatan antiretrovirus didapatkan 63,3% pasien terinfeksi HIV tahap I memiliki jumlah limfosit T-CD4⁺ kurang dari 350 sel/ μ L. Hasil ini menunjukkan bahwa banyak pasien terinfeksi HIV tahap I memerlukan pengobatan ARV, sesuai dengan panduan dari Kemenkes Republik Indonesia 2012 yang menyebutkan bahwa pasien dengan jumlah

limfosit T-CD4⁺ kurang dari 350 sel/ μ L harus dimulai diobati ARV tanpa memandang tahap klinisnya. Hal ini untuk mencegah kemajuan penyakit dan terjadi infeksi oportunistik, karena jumlah limfosit T-CD4⁺ akan terus mengalami penurunan jika tidak diobati dengan rata-rata penurunan antara 70–100 sel/ μ L/tahun jika tidak dilakukan.²⁷

Jumlah limfosit T-CD4⁺ mutlak merupakan petunjuk terbaik untuk menilai status imunologis pasien terinfeksi HIV dan memutuskan pengobatan ARV dimulai.⁵ Moore *et al*²⁸ menemukan jumlah limfosit T-CD4 mutlak antara 200–300 sel/ μ L tidak berkaitan dengan peningkatan kebahayaan kematian di pasien tanpa penyakit terkait AIDS, tetapi persentase limfosit T-CD4⁺ kurang dari 15% secara bermakna berhubungan dengan peningkatan angka kematian.²⁸ Pirzada *et al*²⁹ menyimpulkan persentase limfosit T-CD4⁺ lebih baik atau seimbang dengan limfosit T-CD4⁺ mutlak sebagai peramal waktu penyakit terkait AIDS dalam jumlah limfosit T-CD4⁺ di atas 200 sel/ μ L terjadi, sedangkan untuk jumlah limfosit T-CD4⁺ di bawah 200 sel/ μ L jumlah mutlak adalah menjadi peramal terbaik.²⁹



Gambar 1. Kenasaban antara kadar p24 dan jumlah limfosit T-CD4⁺ mutlak ($r=-0,392$; $p=0,032$)



Gambar 2. Kenasaban antara kadar p24 dan persentase limfosit T-CD4⁺ ($r=-0,363$; $p=0,049$)

Hasil analisis menunjukkan ada kenasabhan negatif antara kadar protein 24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ mutlak infeksi HIV tahap I dengan nilai $r=-0,392$ ($p=0,032$) dan antara kadar protein 24 HIV dan limfosit T-CD4⁺ persentase dengan nilai $r=-0,363$ ($p=0,049$) (lihat Gambar 1 dan 2).

Penelitian yang dilakukan di 494 pasien terinfeksi HIV yang sebagian besar berkultit hitam di Baltimore (Amerika Serikat) didapatkan bahwa protein 24 HIV secara kuat berasas dengan limfosit T-CD4⁺ ($r=-0,34$; $p<0,0001$).¹⁹ Penelitian lain di 55 pasien terinfeksi HIV yang viremianya terawasi di bawah pengobatan anti retrovirus jangka panjang didapatkan bahwa protein 24 HIV berasas terbalik dengan perubahan limfosit T-CD4⁺ di analisis regresi linear sederhana ($r=-0,585$; $p<0,0001$).¹⁵

Kenasabhan negatif antara kadar protein 24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺, baik jumlah limfosit T-CD4⁺ mutlak maupun persentase di pasien terinfeksi HIV menunjukkan bahwa salinan virus yang ditandai dengan peningkatan protein 24 HIV ataupun RNA virus diikuti oleh penurunan status imunologis pasien yang dibuktikan dengan penurunan jumlah limfosit T-CD4⁺. Protein 24 HIV dikatakan memiliki kepekaan dan kekhasan diagnostik yang sebanding dengan virus RNA, sehingga dapat digunakan sebagai pilihan dalam mendiagnosis infeksi HIV-1 dan pemantauan pengobatan.³⁰

Infeksi HIV primer menunjukkan titer HIV tinggi, yang pada awalnya dikendalikan oleh respons limfosit T sitotoksik dan antibodi anti-HIV. Beban virus plasma mencapai sebuah *set point* yang dipertahankan di sebuah *plateau* selama tahap tanpa gejala yang berlangsung antara dua (2) hingga 10 tahun. Kadar protein 24 dalam peredaran darah tinggi pada minggu awal infeksi selama lonjakan awal salinan virus, kemudian menjadi tidak terdeteksi dengan perkembangan antibodi terhadap p24 dan meningkat lagi selama tahap infeksi lanjut. Jumlah limfosit T-CD4⁺ justru mengalami penurunan bertahap bersamaan dengan peningkatan beban virus. Jumlah limfosit T-CD4⁺ yang menurun hingga kurang dari 200 sel/ μ L menghasilkan ketidakteraturan imun dan infeksi oportunistik.^{1,31}

Kepekatan protein 24 HIV pada tahap infeksi kronis sebagian besar mengikuti RNA HIV, tetapi ada dua perbedaan penting. Yaitu pertama, semua RNA virus dalam plasma terletak dalam partikel virus, sedangkan sebagian besar protein 24 ditemukan di luarnya. Sumber protein 24 ekstraviral di antaranya virion yang rusak saat terperangkap dalam sistem limfatis, tetapi dilepaskan dari sel yang menghasilkan virus (limfosit T-CD4⁺ dan makrofag), atau keluar dari sel yang rusak oleh virus atau sitotoksisitas diperantarai imun. Perbedaan kedua adalah di penyakit tahap lanjut,

RNA HIV menunjukkan peningkatan yang lebih nyata dibandingkan dengan protein 24.¹⁹

Kepekatan protein 24 lebih dari 5 pg/mL dapat meramalkan kemajuan penyakit yang sebanding dengan *cut off* limfosit T-CD4⁺ kurang dari 350 sel/ μ L dan RNA HIV-1 lebih dari 30.000 kopi/mL. Penelitian di 55 pasien terinfeksi HIV dengan virus RNA tertekan secara stabil paling sedikit selama enam (6) bulan akibat pengobatan ARV jangka lama. Di situ didapatkan median peningkatan jumlah limfosit T-CD4⁺ sebesar 62 sel/tahun selama kelanjutannya 504 hari. Analisis regresi linear univariat dan multivariat menunjukkan kadar protein 24 secara bermakna berasas terbalik dengan jumlah limfosit T-CD4⁺ dalam sampel ($p=0,0013$) dan perubahan tahunan limfosit T-CD4⁺ di pasien ($p<0,0001$).¹⁹ Berdasarkan hal tersebut dapat dilihat bahwa kadar p24 di *cut off* tertentu memiliki peluang digunakan untuk meramalkan jumlah limfosit T-CD4⁺ dengan menggunakan kurva ROC.

SIMPULAN DAN SARAN

Didasari telitian ini, terbukti ada kenasabhan antara kadar protein 24 HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺ darah baik yang mutlak maupun persentase di infeksi HIV tahap I sesuai hipotesis penelitian. Kenasabhan negatif ini berarti bahwa kadar protein 24 HIV berbanding terbalik dengan jumlah limfosit T-CD4⁺. Kadar p24 memiliki peluang untuk digunakan meramalkan jumlah limfosit T-CD4⁺, sehingga peran diagnosis kadar p24 di infeksi HIV tahap I dapat ditingkatkan.

Penelitian dengan jumlah yang diteliti dan lebih luas yang melibatkan pasien terinfeksi HIV tahap lainnya perlu dilakukan. Di samping itu perlu penelitian untuk menentukan nilai *cut off* protein 24 HIV dalam menentukan status penyakit di infeksi HIV tahap I. Juga perlu diteliti lebih lanjut dengan menambahkan pemeriksaan virus RNA untuk meramalkan kemajuan penyakit di infeksi HIV tahap I.

DAFTAR PUSTAKA

- Miller LE. Laboratory Diagnosis of HIV Infection. In: Stevens CD. Clinical Immunology & Serology, A Laboratory Perspective. 3rd Ed., Philadelphia, FA. Davis Company, 2010; Chapter 23: 399–417.
- Handojo I. Imunoasai Terapan pada Beberapa Penyakit Infeksi. Ed 1., Surabaya, Airlangga University Press, 2004; 149–162.
- Murtiastutik D. AIDS. Dalam: Buku Ajar Infeksi Menular Seksual, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Dr.Soetomo Surabaya, Surabaya, Airlangga University Press, 2008; Bab 24: 211–220.

4. Kemenkes RI. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia Dilaporkan s/d September 2013, Ditjen PP & PL Kemenkes RI, Downloaded from <http://www.spiritia.or.id/Stats/StatCurr.pdf> on January 10th 2014.
5. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine . 16th Ed., New York, McGraw-Hill, 2005; 1076–1139.
6. Nasronudin. Dasar Virologi dan Infeksi HIV. Dalam: HIV & AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis dan Sosial. Cetakan 1, Surabaya, Airlangga University Press, 2007; 1–8.
7. Djorban Z, Djauzi S. HIV/AIDS di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed IV, Jilid 3, Jakarta, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006; 1803–1807.
8. Levinson WE. Human Immunodeficiency virus. In: Review of Medical Microbiology and Immunology, International Edition. Ninth Ed., McGraw-Hill, Lange, 2008; Chapter 45: 321–329.
9. Nasronudin. Patofisiologi Infeksi HIV. Dalam: HIV & AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis dan Sosial. Cetakan 1, Surabaya, Airlangga University Press, 2007; 19–24.
10. Gautam H, Bhalla P, Saini S, et al. Correlation between baseline CD4⁺ T-Lymphocyte count and plasma viral load in AIDS patients and their early clinical and immunological response to HAART: A preliminary study. Indian Journal of Medical Microbiology, Brief Communication, 2008; 26(3): 256–258.
11. Respass RA, Cachafeiro A, Withum D, et al. Evaluation of an Ultrasensitive p24 Antigen Assay as a Potential Alternative to Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Viral Load Assay in Resource-Limited Settings. Journal of Clinical Microbiology, 2005; 43(1): 506–508.
12. Pascual A, Cachafeiro A, Funk ML, et al. Comparison of an Assay Using Signal Amplification of the Heat-Dissociated p24 Antigen with the Roche Monitor Human Immunodeficiency Virus RNA Assay. Journal of Clinical Microbiology, 2002; 40(7): 2472–75.
13. Bhardwaj D, Bhatt S, Khamar BM, et al. Recombinant HIV-1 p24 protein: cloning, expression, purification and use in the development of ELISA kits. Current Science, 2006; 91(7): 913–917.
14. Sutthent R, Gaudart N, Chokpaibulkit K, et al. p24 Antigen Detection Assay Modified with a Booster Step for Diagnosis and Monitoring of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. Journal of Clinical Microbiology, 2003; 41(3): 1016–22.
15. Schupbach J, Boni J, Bisset LR, et al. HIV-1 p24 Antigen Is a Significant Inverse Correlate of CD4 T-Cell Change in Patients With Suppressed Viremia Under Long-Term Antiretroviral Therapy. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2003; 33(3): 292–299.
16. Klatt EC. Human Immunodeficiency Virus. In: Pathology of AIDS version 10, Department of Pathology University of Utah, 2001; Chapter 1: 5–30.
17. UNESCO. A situation analysis of the Education Sector Response to HIV, Drug and Sexual Health in Brunei Darussalam, Indonesia, Malaysia, the Philippines and Timor-Leste, Synthesis Report 2012. Jakarta, UNESCO Office, 2012; 22–23.
18. Spacek LA, Lutwama F, Shihab HM, et al. Diagnostic accuracy of ultrasensitive heat-denatured HIV-1 p24 antigen in non-B subtypes in Kampala, Uganda. Int J STD AIDS, 2011; 22(6): 310–314.
19. Schupbach J. Viral RNA and p24 antigen as markers of HIV Disease and antiretroviral treatment success. Int Arch Allergy Immunology, 2003; 132: 196–209.
20. Nasronudin. Upaya meningkatkan status imun pada infeksi HIV & AIDS melalui perbaikan nutrisi. Dalam: HIV & AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis dan Sosial. Cetakan 1, Surabaya, Airlangga University Press, 2007; 153–159.
21. Dong H, Liu J, Zhu H, et al. Two types of nanoparticle-based bio-barcode amplification assays to detect HIV-1 p24 antigen. Virology Journal, 2012; 9(180): 1–6.
22. Torimiro JN, Mafope NG, Ndongo A, et al. Evaluation of virologic methods for early detection of HIV-1 in resource-limited setting: performance and cost analysis. Health Sci Dis, 2013; 14(3): 1–6.
23. Ondoña P, Dieye TN, Vereecken C, et al. Evaluation of HIV-1 p24 antigenemia and level of CD8⁺CD38⁺ T cells as surrogate markers of HIV-1 RNA viral load in HIV-1 infected patients in Dakar, Senegal. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006; 41(4): 416–423.
24. Catalfamo M, Wilhelm C, Tcheung L, et al. CD4 and CD8 T cell Immune activation during Chronic HIV infection: Roles of homeostasis, HIV, type I IFN and IL-7. The Journal of Immunology, 2011; 186(4): 2106–2116.
25. Nasronudin. HIV, stres dan stresor. Dalam: HIV & AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis dan Sosial. Cetakan 1, Surabaya, Airlangga University Press, 2007; 161–166.
26. Johanis, Retnowati E, Triyono EA. Korelasi antara jumlah sel NK, persentase sel NK teraktifasi, jumlah limfosit T-CD4⁺ dan beban virus pada infeksi HIV stadium I. Karya Akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, 2011; 58–76.
27. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Tata Laksana klinis Infeksi HIV dan Terapi antiretroviral pada orang dewasa. Jakarta, Kemenkes RI, 2012; 5–6.
28. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/ μ L. HIV Medicine, 2006; 7: 383–388.
29. Pirzada Y, Khuder S, Donabedian H. Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4 absolute counts. AIDS Research and Therapy, 2006; 3(20): 1–5.
30. Lederman B, Flepp M, Boni J, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 p24 concentration measured by boosted ELISA of heat-denatured plasma correlates with decline in CD4 cells, progression to AIDS and survival: comparison with viral RNA measurement. The Journal of Infectious Diseases, 2000; 181(April): 1280–1287.
31. Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR. Mechanisms of CD4⁺ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. Journal of General Virology, 2003; 84 (April): 1649–1657.