

# IMUNOPATOGENESIS INFEKSI HIV

Oleh :

Sunarjati Sudigdoadi  
Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Padjadjaran

## PENDAHULUAN

HIV (*Human immunodeficiency virus*) adalah virus RNA yang tergolong dalam famili *Retroviridae*, sub famili *Lentivirinae*. Virus ini merupakan penyebab AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*), yang dapat menimbulkan penurunan sistem imunitas tubuh secara menyeluruh (Connor & Ho, 1992; Barker & Barnett, 1995).

Pada tahun 1978 Robert Gallo dan kawan-kawan berhasil mengisolasi suatu retrovirus pada sel-sel limfosit T dari penderita leukemia dan dikenal sebagai *Human T-lymphotropic virus* tipe I dan II (HTLV-I dan HTLV-II). Dari penemuan ini kemudian dikemukakan oleh Gallo bahwa kasus AIDS yang pertama kali ditemukan pada tahun 1981 adalah akibat infeksi oleh varian HTLV-I pada sel-sel limfosit T *helper*. Pada tahun 1983 Essex dan kawan-kawan melaporkan bahwa 25 – 30% dari penderita AIDS mempunyai antibodi yang dapat bereaksi silang dengan antigen membran dari HTLV-I. Penyebab AIDS yang sesungguhnya mulai ditetapkan pada tahun 1983 pada saat Luc Montagnier berhasil mengisolasi suatu retrovirus dari penderita dengan *AIDS-related lymphadenopathy syndrome*. Isolat ini disebut *lymphadenopathy virus* (LAV). Pada saat yang hampir bersamaan, yaitu pada tahun 1984 Gallo mengisolasi pada biakan jaringan suatu retrovirus dari penderita AIDS dan diberi nama HTLV-III dan pada tahun yang sama Levy mengisolasi *AIDS-related retrovirus* (ARV) dari penderita AIDS. Akhirnya setelah melalui perdebatan antara para pakar virologi ditetapkan oleh The International Committee of Taxonomy of Viruses” bahwa retrovirus penyebab AIDS adalah Human immunodeficiency virus (HIV) untuk menggantikan nama-nama sebelumnya, karena virus-virus yang ditemukan tersebut adalah virus yang sama (Haase, 1990).

Seseorang yang terinfeksi HIV tidak menunjukkan gejala-gejala penyakit dengan segera, namun sudah dapat menularkan kepada orang lain. Hal ini menyebabkan sulitnya pencegahan dan pemberantasan AIDS sehingga penyakit ini telah menjadi masalah internasional, karena dalam waktu relatif singkat dapat terjadi peningkatan jumlah penderita dan melanda semakin banyak negara.

## KLASIFIKASI

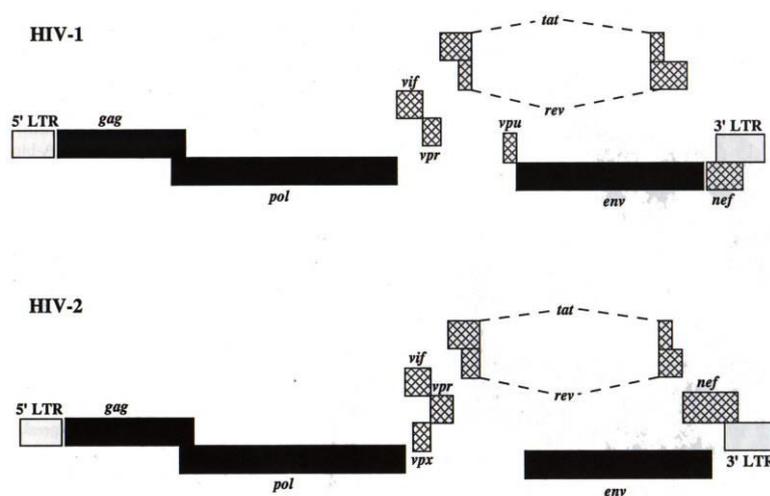
HIV adalah virus RNA yang termasuk ke dalam famili *Retroviridae*. Retrovirus adalah nama yang diberikan kepada virus-virus RNA yang mengadakan replikasi melalui DNA *intermediate* di dalam sel, yang informasi genetiknya dikatalisis oleh enzim *RNA-directed DNA polymerase* atau yang disebut *reverse transcriptase*. Di dalam famili *Retroviridae* ini HIV termasuk ke dalam subfamili *Lentivirinae* (Bahasa Latin : lentus = lambat), karena infeksi berjalan secara lambat yaitu berlangsung beberapa bulan sampai beberapa tahun sejak invasi ke dalam sel sampai akhirnya menimbulkan gejala-gejala klinik.

**Tabel 1. Klasifikasi Retrovirus yang menginfeksi primata**

| Subfamili                              | Penyakit  | Hospes alamiah       |
|--|---|----------------------|
| <b>Oncovirinae</b>                     |   |                      |
| Human T-cell leukaemia virus (HTLV-I)  | Leukaemia sel T dewasa, limfoma, paraparesis tropik spastis   | Manusia              |
| Human T-cell leukaemia virus (HTLV-II) | “Hairy cell leukaemia”  | Manusia              |
| <b>Spumavirinae</b>                    | Infeksi persisten “inapparent”  | Primata & hewan lain |
| <b>Lentivirinae</b>                    |   |                      |
| Human immunodeficiency virus (HIV-1)   | Imunodefisiensi, ensefalopati (infeksi pada simpanse tidak menyebabkan gejala klinik)                       | Manusia              |
| Human immunodeficiency virus (HIV-2)   | Imunodefisiensi, patogenitas lebih rendah daripada HIV-1  | Manusia dan primata  |
| Simian immunodeficiency virus (SIV-1)  | Imunodefisiensi. Tidak menyebabkan penyakit pada kera hijau Afrika, namun menyebabkan AIDS pada kera rhesus | Kera                 |

Dikutip dari Collier dan Oxford (1996)

Saat ini telah dikenal 2 subtype HIV yaitu HIV-1 dan HIV-2 yang berbeda secara antigenik dan patogenitasnya, walaupun  $\pm 50\%$  dari komposisi asam amino HIV-1 dan HIV-2 adalah sama. Perjalanan penyakit yang disebabkan oleh HIV-2 lebih mirip dengan SIV dan banyak ditemukan di Afrika bagian Barat, sedangkan HIV-1 di Afrika Tengah dan tersebar di seluruh dunia (Marcon dkk. 1991). Struktur genetik kedua tipe HIV dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini.



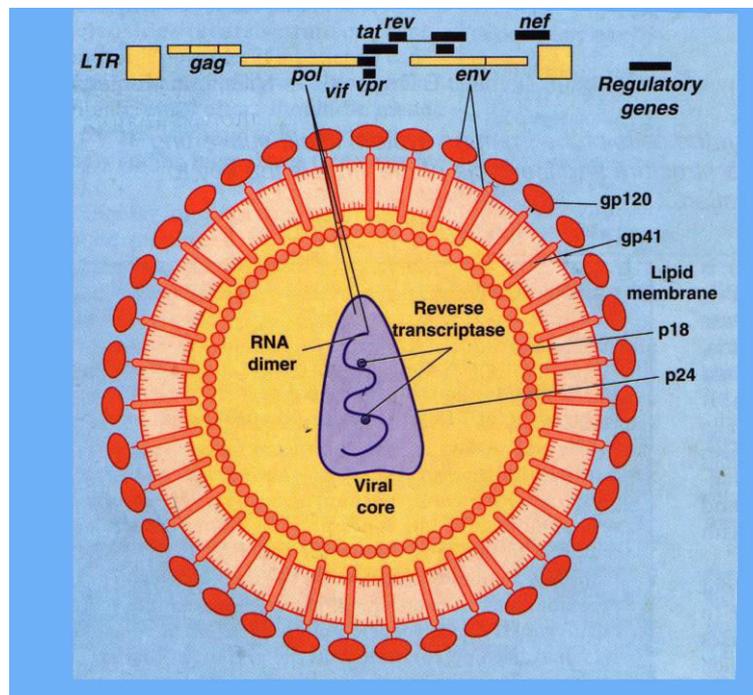
Gambar 1. Perbedaan struktur genetik HIV-1 dan HIV-2 (Barker & Barnet, 1995)

## STRUKTUR HIV

HIV merupakan virus RNA berbentuk sferis dengan diameter 100 nm, terdiri dari bagian inti (*core*) berbentuk silindris dan dikelilingi oleh selubung (*envelope*) sehingga virus ini peka terhadap inaktivasi. Inti virus terdiri dari untaian RNA, protein struktural dengan protein utama p7 dan p9, serta enzim-enzim *reverse transcriptase*, integrase dan protease yang diperlukan pada proses replikasi virus. Envelop virus tersusun oleh lapisan *lipid bilayer* dengan adanya 70 – 80 buah tonjolan (*knoblike projection*) yang tertanam pada permukaan selubung lipid dengan dua macam glikoprotein yaitu gp 120 dan gp 41. Gp 120 berperan pada pengikatan HIV dengan sel yang mempunyai reseptor CD4+ sedangkan gp 41 bertanggung jawab terhadap fusi antara virus dengan membran sel inang ketika virus akan memasuki sel inang (Haase, 1990; Champoux & Drew, 1994).

Struktur RNA genom sepanjang 10 kilo pasang basa meliputi 3 gen utama yang mengkode pembentukan struktur-struktur virus, yaitu gen *gag* (*group associated antigen*) yang mengkode pembentukan protein, gen *pol* (*polymerase*) yang mengatur pembentukan enzim-enzim *reverse transcriptase*, protease dan endonuklease serta gen *env* (*envelope*) yang mengatur pembentukan glikoprotein envelop. Selain itu pada HIV-1 masih ada 6 gen tambahan, 3 di antaranya adalah gen *tat* (*transactivation of transcription*), *rev* (*regulator of expression of virion*), dan *nef* (*negative regulatory factor*).

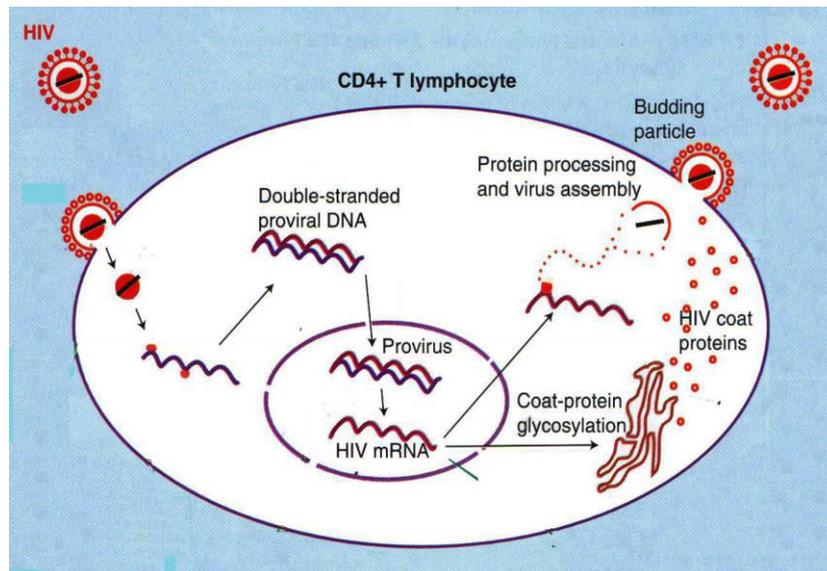
Struktur polipeptida utama dari inti adalah p24, polipeptida lain yang terdapat sekeliling inti adalah p17, sedangkan polipeptida yang membentuk kompleks dengan RNA virus adalah p15. Polipeptida-polipeptida serta glikoprotein di atas bersifat antigenik sehingga di dalam serum penderita yang terinfeksi HIV akan terbentuk antibodi terhadap antigen-antigen tersebut (Levy, 1994).



Gambar 2. Struktur HIV (Cunningham dkk, 1997)

## SIKLUS HIDUP

Siklus hidup HIV pada sel inang dimulai dengan penempelan virus pada sel limfosit T *helper* dan sel-sel lain yang mempunyai reseptor CD4+ pada permukaannya. Interaksi spesifik ini dimungkinkan karena adanya gp 120 yang kemudian diikuti dengan fusi selubung virus dan masuknya virion ke dalam sel inang. Dengan bantuan enzim *reverse transcriptase* kemudian disintesis DNA untai ganda dari RNA genom virus yang dikenal sebagai DNA “intermediate” dan DNA ini kemudian memasuki inti sel inang dan berintegrasi dengan DNA sel inang dengan bantuan enzim integrase membentuk provirus. DNA virus ini kemudian mengadakan transkripsi dengan bantuan enzim polimerase II sel inang menjadi mRNA dan selanjutnya mengadakan translasi dengan protein-protein struktural sampai terbentuk protein. Setelah mengalami proses glikosilasi dan proteolisis, virus akan melekat pada membran sel inang dan virion akan terangkai. Melalui proses *budding* pada permukaan membran sel virion akan dikeluarkan dari sel inang dalam keadaan matang (Haase, 1990).



Gambar 3. Replikasi HIV (Cunningham dkk, 1997)

## TROPISME

HIV mempunyai kecenderungan untuk menginfeksi berbagai jenis sel terutama sel-sel yang mempunyai reseptor CD4+ pada permukaannya yaitu sel limfosit T, monosit dan makrofag, serta sel-sel dendritik, namun HIV-1 hidup lebih baik pada limfosit T daripada sel-sel lain. Walaupun HIV mempunyai kecenderungan menginfeksi sel-sel yang mempunyai reseptor CD4+, namun ternyata virus ini dapat pula menginfeksi sel-sel lain yang tidak mempunyai ekspresi CD4 (Levy, 1994). Pada tabel 2 di bawah tampak berbagai sel yang peka terhadap infeksi HIV-1.

Sel-sel mikroglia dan makrofag pada otak, makrofag pada sumsum tulang, dan sel-sel T serta makrofag di usus merupakan reservoir penting untuk virus ini, namun sebagai reservoir utama HIV pada pasien-pasien asimtomatik adalah

limfonodus di mana virus ditemukan dalam jumlah banyak melekat pada sel-sel dendritik folikular. Pada infeksi yang sudah lanjut sel-sel ini akan mengalami kerusakan dan jumlah virus dalam limfonodus juga lebih sedikit. Sel-sel monosit dan limfosit yang terinfeksi akan menyebabkan virus menyebar ke seluruh tubuh; HIV akan masuk ke otak melalui monosit atau melalui infeksi pada sel-sel endotel. (Cunningham dkk.1997).

**Tabel 2. Sel-sel yang peka terhadap infeksi HIV-1**

---

|  |
|--|
| <b>In vitro</b>                        |
| Limfosit T CD4+                        |
| Monosit/ makrofag                      |
| Mikroglia                              |
| Sel-sel prekursor CD 34+ sumsum tulang |
| “Monocytic & T-cells lines”            |
| “” Glioma & neuroblastoma cell lines”  |
| “Tumor cell lines” dari kolon dan hati |

---

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>In vivo</b>                        |
| Limfosit T CD4+                       |
| Monosit/ makrofag                     |
| Sel-sel langerhans epitel             |
| Sel-sel dendritik folikular           |
| Sel-sel endotelial otak               |
| Mikroglia, astroglia, oligodendroglia |
| Sel-sel di retina, serviks, dan kolon |

---

Dikutip dari Connor dan Ho (1992)

## **PROSES TERJADINYA IMUNODEFISIENSI**

Infeksi oleh HIV terjadi melalui 3 cara, yaitu infeksi langsung ke dalam pembuluh darah, melalui permukaan mukosa yang rusak atau dari ibu kepada anaknya secara in utero, selama pesalinan atau melalui air susu. Molekul CD4 diperlukan untuk perlekatan HIV dan masuk ke dalam beberapa sel.

Sesaat setelah infeksi HIV dalam bentuk partikel virus bebas atau di dalam sel-sel T CD4+ yang terinfeksi akan mencapai limfonodus regional dan merangsang respons imun selular dan humoral yang penting untuk melawan infeksi virus. Namun banyaknya sel-sel limfosit pada limfonodus akan menyebabkan sel-sel CD4 semakin banyak terinfeksi.

Setelah beberapa hari akan terjadi limfopenia dengan menurunnya secara cepat jumlah sel-sel T CD4+ dalam sirkulasi. Selama periode awal ini virus-virus bebas dan protein virus p24 dapat dideteksi dalam kadar yang tinggi di dalam darah dan jumlah sel-sel CD4 yang terinfeksi HIV meningkat. Pada fase ini virus mengadakan replikasi secara cepat dengan sedikit kontrol dari respons imun. Kemudian setelah 2 – 4 minggu akan terjadi peningkatan yang sangat mencolok dari jumlah sel-sel limfosit total karena peningkatan jumlah sel-sel T CD8 sebagai bagian dari respons imun terhadap virus. CD4 kembali dalam kadar hampir sama dengan

sebelum infeksi. Antibodi akan terbentuk setelah minggu kedua atau ketiga, namun pada beberapa kasus respons ini berlangsung lebih lambat sampai beberapa bulan.

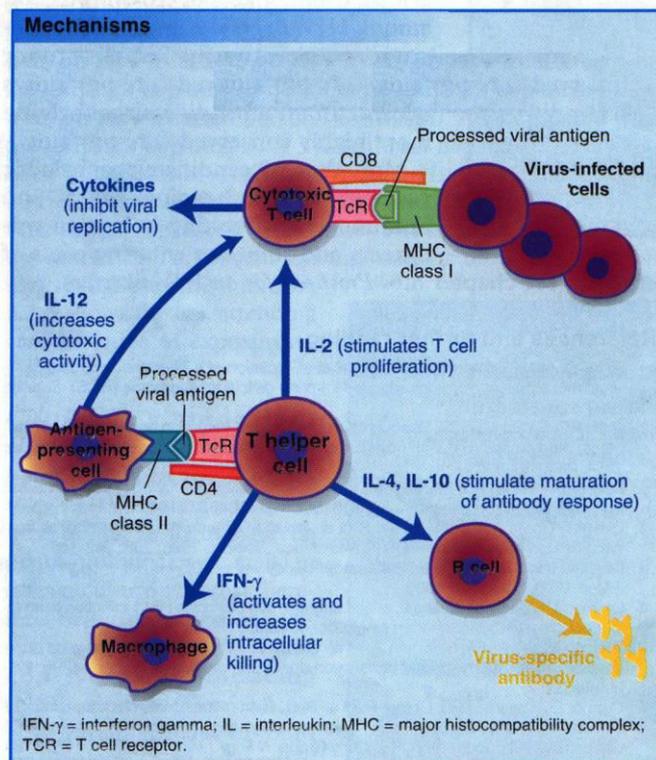
Selama fase akut kebanyakan kasus menunjukkan gejala infeksi virus akut pada umumnya yaitu berupa demam, letargi, mialgia, dan sakit kepala serta gejala lain berupa faringitis, limfadenopati dan “rash”.

Imunopatogenesis pada infeksi HIV berlangsung melalui tahap-tahap berikut ini :

- ❖ Kontrol sistem imun pada replikasi virus
- ❖ Fase asimtomatik infeksi HIV
- ❖ Hilangnya kontrol sistem imun

### Kontrol sistem imun pada replikasi virus.

Setelah fase akut, akan terjadi penurunan mendadak jumlah HIV bebas di dalam darah maupun di dalam sel sebesar 100.000 kali lipat. Mekanisme yang pasti tentang hal ini belum diketahui namun analogi dari hal ini dapat digambarkan seperti resolusi pada fase akut infeksi virus secara umum dan dapat berlanjut menjadi persisten. Pada gambar 3 di bawah ini dapat dilihat sel-sel imun yang terlibat dalam infeksi virus dengan peranan sel-sel T CD4+ sebagai pengatur respons imun.

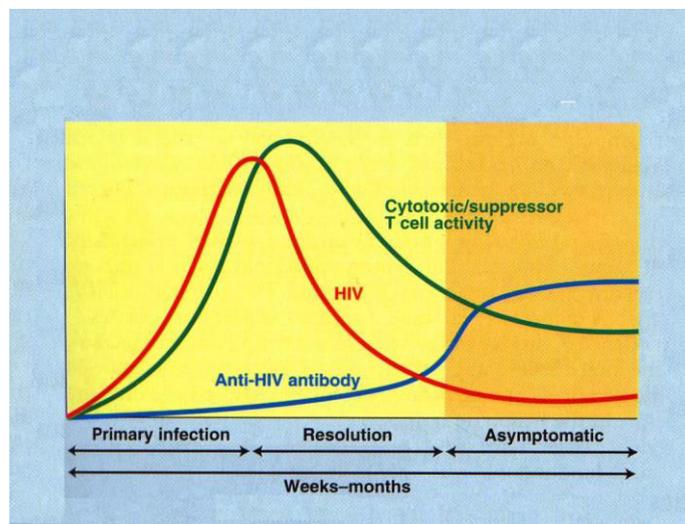


Gambar 4. Peran sentral sel CD4 pada respons imun terhadap virus (Ffrench, 1997)

Pada infeksi virus secara umum tampak bahwa sel limfosit T sitotoksik adalah populasi sel efektor kritis dalam mengontrol infeksi akut karena sel ini mampu mengenal dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi oleh virus (kadang-kadang hal ini menyebabkan kerusakan sel inang), sehingga dapat menghambat replikasi virus dan menghambat pembentukan virion baru.

Pada infeksi HIV telah dikenal sejak awal bahwa jumlah sel-sel T sitotoksik spesifik HIV sangat tinggi dan dapat dideteksi pada sel-sel yang baru diisolasi tanpa adanya ekspansi prekursor sel-sel T sitotoksik yang telah aktif secara in vitro. Beberapa penelitian membuktikan tingginya aktivitas sel-sel T sitotoksik spesifik terhadap protein HIV pada pasien selama atau sebelum serokonversi. Koup dkk membuktikan bahwa ada kaitan sementara antara adanya jumlah prekursor sel T sitotoksik spesifik HIV yang tinggi dengan penurunan cepat dari jumlah HIV bebas. Adanya sel-sel T sitotoksik merangsang pembentukan antibodi netralisasi dalam waktu beberapa bulan. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan jumlah virus bebas dan virus yang ada di dalam sel disebabkan oleh lisis sel-sel terinfeksi HIV oleh sel-sel T sitotoksik CD8+. Dibuktikan pula secara in vitro bahwa sel-sel CD8+ yang aktif menghasilkan sitokin yang mampu menghambat replikasi virus pada sel-sel CD4+ tanpa menyebabkan lisis sel. Respons ini juga terjadi pada infeksi akut sebelum serokonversi dan kemungkinan berperan di dalam mengontrol pembentukan virus.

Hubungan antara aktivitas sel T sitotoksik, antibodi dan penurunan jumlah virus selama infeksi akut dan fase resolusi dapat dilihat pada grafik di bawah ini. Jumlah CD8+ akan meningkat secara cepat dan sel-sel T sitotoksik ini akan mengontrol produksi virus dengan membunuh atau menekan sel-sel yang terinfeksi sedangkan sel CD8+ tetap dalam kadar yang lebih tinggi dari normal.



Gambar 5. Immunopatogenesis infeksi virus selama dan setelah infeksi primer (Ffrench dkk, 1997)

## **Fase asimtomatik infeksi HIV**

### ***Virus persisten pada limfonodus.***

Setelah resolusi dari fase akut, kebanyakan individu yang telah terinfeksi dalam waktu beberapa tahun tidak menunjukkan gejala-gejala klinik infeksi HIV yang nampak, walaupun pada tahap ini jumlah sel-sel CD4 terus menurun. Pada periode ini virus bebas dan sel terinfeksi virus di dalam darah atau sel-sel mononuklear dalam darah perifer jumlahnya rendah. Jumlah sel CD4 di dalam darah menurun secara perlahan-lahan, yang pada suatu penelitian didapatkan bahwa terjadi penurunan rata-rata sebanyak 65 sel/ $\mu$ L tiap tahun. Namun kerusakan pada sistem imun tidak bersifat laten dan akan mengalami perbaikan terutama di dalam limfonodus.

### ***Penggantian virus baru dan sel-sel T CD4+ secara cepat.***

Walaupun jumlah virus di dalam darah didapatkan rendah selama fase asimtomatik, namun pada penelitian akhir-akhir ini dilaporkan bahwa pada pasien yang bergejala dan mendapatkan terapi didapatkan peningkatan jumlah virus dan sel-sel terinfeksi virus sebanyak  $10^8$  virion di dalam darah setiap hari. Berdasar bukti ini kemungkinan pembentukan virion HIV pada fase asimtomatik individu yang tidak mendapat pengobatan juga akan sama. Penelitian ini juga membuktikan bahwa waktuparuh virus berlangsung selama 2 hari. Perkiraan penggantian sel-sel T CD4+ secara normal adalah  $2 \times 10^9$  per hari akan menurun pada kasus ini menjadi  $20 - 200 \times 10^6$  per hari. Tingginya penggantian sel-sel T dan virus di sini menunjukkan aktivitas sistem imun selama infeksi.

Di bawah ini dikemukakan beberapa mekanisme yang terlibat dalam penurunan sel-sel CD4 dan masih banyak yang mempelajari tentang aspek ini di dalam imunopatogenesisnya (French dkk, 1997).

#### “T cell loss”.

- ▶ Pembunuhan langsung sel-sel T oleh HIV merupakan mekanisme yang paling penting dan menyebabkan rusaknya membran sel T karena proses *budding* virus secara masif dan gangguan fungsi sel oleh RNA, DNA dan protein virus.
- ▶ Apoptosis atau kematian sel. Sebagai sel imun yang normal tanda-tandanya dapat berfungsi mengontrol proliferasi sel. Kekacauan di dalam mekanisme “signalling” di dalam sel-sel T dapat menyebabkan apoptosis.
- ▶ Penyerangan imun pada sel-sel terinfeksi. Antigen virus pada permukaan sel T yang terinfeksi dapat menyebabkan penyerangan imun. Gp 120 bebas dapat berikatan dengan CD4 sel-sel yang tidak terinfeksi sehingga merubah sel-sel ini menjadi target untuk diserang oleh mekanisme imun humoral maupun mekanisme selular.

### Kegagalan dalam penggantian sel T.

- ▶ HIV akan menghambat haemopoiesis dengan menginfeksi sel-sel CD34+ sumsum tulang, yang sangat esensial sebagai pengganti prekursor sel T. Mekanisme yang pasti mengenai hal ini masih diteliti, namun hal ini terjadi pada tahap lanjut dari penyakit.
- ▶ Kerusakan timus : infeksi HIV akan menekan timosit melalui infeksi pada sel-sel CD4+ dan CD8+ imatur serta kerusakan sel-sel epitelial timus yang diperlukan untuk maturasi sel T.
- ▶ Kerusakan limfonodus : pada infeksi awal HIV akan berada di dalam limfonodus dan akan merusak strukturnya. Ini akan dikeluarkan dari lingkungan di dalamnya di mana sel T dalam keadaan normal kontak dengan antigen, proliferasi dan maturasi.
- ▶ Anergi sel T : beberapa protein HIV yang larut dapat mencegah sel T berproliferasi setelah kontak dengan antigen sehingga menurunkan kapasitas ekspansi dan penggantian klon sel T.

Sistem imun dalam mengontrol kerusakan yang disebabkan oleh virus tersebut di atas dapat berlangsung dalam waktu yang cukup lama, namun hal ini dapat mengalami perubahan dan pada suatu saat mengalami kegagalan. Dengan demikian dapat terjadi kerusakan selama fase asimtomatik sehingga hal ini menimbulkan pertimbangan pendapat untuk memberikan terapi antiviral dan imunoterapi sedini mungkin.

### ***Defek fungsi sel T CD4+.***

Banyak penelitian yang difokuskan untuk menentukan penyebab dan awal terjadinya defek fungsi sel-sel CD4 pada infeksi HIV. Walaupun pada fase awal infeksi HIV didapatkan jumlah sel CD4 masih tinggi yaitu lebih dari 500/  $\mu$ L, namun telah ada penurunan di dalam kemampuan sel CD4+ mengadakan proliferasi pada respons terhadap beberapa antigen yang berbeda dan hilangnya kemampuan di dalam membentuk sitokin yang penting dalam fungsi penolong. Hilangnya fungsi sel-sel CD4 dapat dilihat dari kemampuan berproliferasi dalam respons terhadap aktivasi secara *in vitro*, yaitu ketidak mampuan dalam respons terhadap antigen (bakteri, virus, dan toksin) diikuti dengan hilangnya respons terhadap sel-sel asing (respons alogenetik) dan respons terhadap mitogen nonspesifik seperti fitohemaglutinin.

Penurunan jumlah sel T CD4+ selama infeksi HIV secara langsung dapat mempengaruhi beberapa reaksi imunologik yang diperankan oleh sel T CD4+ seperti hipersensitivitas tipe lambat, transformasi blast limfosit yang dirangsang mitogen, dan aktivitas limfosit T sitotoksik (CTL). Defek fungsi sel CD4+ juga menyebabkan gangguan pada ekspresi reseptor IL-2, defek pada pembentukan IL-2 yang dirangsang oleh antigen dan mitogen, serta penekanan pada respons sel T sitotoksik HLA-tertentu (Rosenberg & Fauci, 1992).

Fungsi respons imun pada individu dengan infeksi HIV dan individu normal dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

**Tabel 3. Perbandingan respons imun individu terinfeksi HIV dan individu tidak terinfeksi**

| Fungsi               | Tidak terinfeksi<br>(CD4 1000/ $\mu$ L) | Terinfeksi HIV |                  |                |
|----------------------|---|----------------|------------------|----------------|
|                      |   | > 500/ $\mu$ L | 200–500/ $\mu$ L | < 200/ $\mu$ L |
| Proliferasi sel T    |   |                |                  |                |
| Antigen virus        | +++                                     | ++             | +/-              | -              |
| Antigen bakteri      | +++                                     | ++             | +/-              | -              |
| Aloantigen           | ++++                                    | +++            | ++               | +/-            |
| Mitogen              | +++++                                   | ++++           | +++              | +/-            |
| Produksi sitokin     |   |                |                  |                |
| IL-2                 | +++                                     | ++             | +                | +              |
| IL-4                 | +++                                     | ++             | ++               | ++             |
| IL-10                | ++                                      | ++             | +++              | +++            |
| IL-12                | ++                                      | ++             | +                | +/-            |
| IFN- $\gamma$        | ++++                                    | ++++           | ++++             | ++             |
| CAF                  | ?                                       | +++            | ++               | +/-            |
| Respons DTH          | +++                                     | ++             | +                | -              |
| Aktivitas sitotoksik |   |                |                  |                |
| Sel T sitotoksik     | ++++                                    | +++            | +++              | +/-            |
| Sel Natural Killer   | +++                                     | +++            | +++              | +/-            |
| Pembentukan antibodi | ++++                                    | +++            | +++              | ++             |
| Antibodi netralisasi | ++++                                    | +++            | +++              | +              |

CAF = CD8+ T-cell-produced antiviral factor, DTH = hypersensitivitas tipe lambat  
IFN = interferon, IL = interleukin

Dikutip dari French dkk, 1997

### **Hilangnya kontrol sistem imun.**

Mekanisme yang pasti dari kerusakan sistem imun pada infeksi HIV fase yang lebih lanjut serta munculnya kembali HIV bebas belum diketahui secara jelas. Yang pasti adalah penurunan populasi sel CD4 secara bertahap dan hilangnya fungsi sel-sel ini sangat penting. Munculnya strain HIV yang lebih patogenik dan lebih cepat bereplikasi pada inang merupakan faktor utama dalam mengontrol kemampuan sistem imun. Diketahui pula bahwa jumlah dan fungsi sel T sitotoksik akan menurun bila jumlah sel CD4 mencapai kurang dari 200/ $\mu$ L atau mungkin lebih cepat. Karena sel-sel ini berfungsi mengontrol sel-sel yang terinfeksi virus (yang dapat menghambat pelepasan lebih lanjut virus) dan juga berperan penting dalam pembersihan pada tahap awal infeksi akut, maka dapat dikemukakan bahwa hilangnya aktivitas anti-HIV sel CD8 mempunyai efek penting dalam penambahan jumlah virus. Kemungkinan lain adalah terjadinya mutasi virus sehingga tidak dikenal oleh sel T sitotoksik. Walaupun sel CD8 berada dalam jumlah yang cukup, namun hal ini menjadi masalah dalam mengontrol HIV karena menurunnya bantuan dari sel-sel CD4 yang menghasilkan sitokin lebih sedikit seperti IL-2 (French dkk, 1997).

### ***Defek sel B.***

Selain penurunan jumlah sel T CD4+, individu yang terinfeksi HIV menunjukkan abnormalitas pada sistem imun yang lain. Walaupun beberapa dari abnormalitas ini disebabkan oleh sel T CD4+ yang menurun, fungsi imun yang tidak tergantung sel T juga akan terganggu. Pada infeksi HIV fungsi sel B juga sangat terganggu. Sel-sel B pada individu yang terinfeksi HIV berada pada tahap aktivasi khronik. Kebanyakan penderita AIDS menunjukkan proliferasi sel B spontan, terjadi peningkatan sel-sel pembentuk plak hemolitik, dan hipergamaglobulinemia. Selain itu terjadi defek intrinsik dalam respon-respon yang dirangsang sel B seperti antigen dan mitogen, sehingga merangsang pembentukan imunoglobulin pada semua tahap infeksi.

### ***Defek makrofag/ monosit.***

Kebalikan dari sel-sel T dan sel-sel B, fungsi sel-sel makrofag-monosit relatif normal pada infeksi HIV. Dalam hal ini penganan anion superoksid, aktivitas tumorisidal, "antibody-dependent cellular cytotoxicity" (ADCC), respon terhadap interferon- $\gamma$ , dan produksi "tumor necrotic factor" (TNF) masih berlangsung normal. Sebagai tambahan, peranan makrofag-monosit sebagai sel penyaji antigen masih dalam kadar normal. Namun pada pengamatan terjadi suatu defek tertentu dalam fungsi monosit-makrofag seperti gangguan pada khemotaksis, fungsi reseptor Fc, clearance melalui reseptor C3, dan proliferasi sel T yang tergantung pada monosit. Dengan demikian pada penderita pada stadium khronik yang sering menunjukkan kerusakan fungsi monosit-makrofag belum diketahui secara jelas defek yang mana yang spesifik pada infeksi HIV. Belum diketahui pula apakah monosit-makrofag spesifik jaringan seperti makrofag paru dan otak menunjukkan adanya kelainan fungsi (Rosenberg & Fauci, 1992).

### ***Defek imunologik yang lain.***

Pada individu terinfeksi HIV terjadi pula defek fungsi sel-sel "natural killer" (NK). Secara spesifik sel-sel NK dari individu terinfeksi HIV menunjukkan penurunan di dalam kemampuan sitotoksik yang akan kembali normal bila diberikan IL-2, mitogen tertentu atau ion kalsium. Dengan demikian maka sel-sel NK ini tidak dapat diaktifkan bila kontak dengan target. Akan tetapi, sekali sel-sel NK yang defek diaktifkan maka akan siap mengalami sitolisis. Hal yang lebih baru diketahui adalah populasi sel NK CD16+/CD8+ secara selektif ditekan pada infeksi HIV sejak awal perjalanan penyakit.

Kelainan imunologik lain pada individu yang terinfeksi HIV berupa peningkatan kadar interferon- $\alpha$  yang tidak tahan asam,  $\alpha_1$ -timosin,  $\beta_2$ -mikroglobulin, dan neopterin. Kadar  $\beta_2$ -mikroglobulin dan neopterin yaitu substansi yang dibentuk selama aktivasi imun menunjukkan korelasi positif dengan kemajuan individu yang terinfeksi HIV (Rosenberg & Fauci, 1992).

## **HUBUNGAN IMUNOPATOGENESIS DENGAN KEADAAN KLINIK.**

### **Penurunan imun tahap awal (Jumlah CD4 > 500/ $\mu$ L).**

Pada fase awal asimtomatik, sistem imun masih mampu mengontrol infeksi dan suatu keganasan. Namun pada fase ini stimulasi sistem imun yang kuat dapat menyebabkan kelainan autoimun secara sporadik dan respons pada limfonodus menyebabkan limfadenopati persisten generalisata yang merupakan gambaran klinik pertama yang dapat dideteksi pada infeksi HIV.

### **Penurunan imun “intermediate” (Jumlah CD4 500 – 200/ $\mu$ L).**

Mulai terjadi infeksi-infeksi ringan karena menurunnya fungsi-fungsi kulit dan permukaan mukosa. Kandidiasis oral dan sarkoma Kaposi sering terjadi pada jumlah CD4 sekitar 250/  $\mu$ L. Pada tahap ini sistem imun telah mengalami gangguan fungsi. Limfadenopati generalisata biasanya menghilang.

### **Penurunan imun tahap lanjut (Jumlah CD4 < 200/ $\mu$ L).**

Kerusakan pada sistem imun menyebabkan terjadinya berbagai infeksi oportunistik dan timbulnya keganasan, dan hal ini berhubungan dengan derajat imunodefisiensi.

## **PENUTUP**

Setelah mempelajari struktur, sifat-sifat, dan cara replikasi HIV dapat dilihat bahwa virus ini dapat menginfeksi berbagai jenis sel di dalam tubuh terutama sel-sel yang mempunyai reseptor CD4+ pada permukaan selnya.

Pada tahap awal infeksi akan ditemukan partikel virus bebas atau di dalam sel-sel T CD4+ sehingga akan didapatkan jumlah virus yang tinggi di dalam darah dan di dalam sel-sel CD4+. Sebagai mekanisme dari respons imun terhadap virus akan terjadi penurunan jumlah sel-sel CD4+ serta peningkatan sel-sel CD8+. Banyak mekanisme yang terlibat di dalam penurunan sel-sel CD4 di mana hal ini akan mempengaruhi beberapa reaksi imunologik yang diperankan oleh sel CD4+ serta mengganggu ekspresi reseptor pembentukan sitokin atau interleukin. Selain terjadinya defek pada sel CD4+ juga terjadi defek pada berbagai sel imunokompeten lain seperti defek pada sel B, makrofag, dan monosit. Sebagai akibat lebih lanjut akan terjadi hilangnya kontrol sistem imun yang dapat menyebabkan berbagai manifestasi atau sindroma klinik

## DAFTAR PUSTAKA

- Barker E dan Barnett SW. 1995  
Human Immunodeficiency Viruses. Dalam : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, dan Tenover FC (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology*, 6<sup>th</sup> Ed., American Society for Microbiology, hal. 1098 – 1114
- Champoux JJ dan Drew WL. 1994  
Retroviruses, Human Immunodeficiency Virus, and Acquired Immunodeficiency Syndrome. Dalam : Ryan KJ (Ed.), *Sherris Medical Microbiology*, 3<sup>rd</sup> Ed., Appleton and Lange, hal. 541 – 555
- Collier L dan Oxford J. 1996  
*Human Virology*, Oxford University Press, hal.281 - 295
- Connor RJ dan Ho DD. 1992  
Etiology of AIDS : Biology of Human Retroviruses. Dalam : Devita VT Jr., Hellman S, dan Rosenberg SA (Eds.), *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*, 3<sup>rd</sup> Ed., JB Lippincot Co., hal. 13 – 20
- Cunningham AL, Dwyer DE, Mills J dan Montagnier L. 1997  
Structure and Function of HIV. Dalam Stewart GJ (Ed.) *Managing HIV*, Medical Journal of Australia, hal. 17 - 21
- Ffrench R, Stewart GJ, Penny R, dan Levy JA. 1997.  
How HIV Produces Immune deficiency. Dalam : Stewart GJ (Ed.), *Managing HIV*, Medical Journal of Australia, hal.22 – 28
- Haase AT. 1990  
Biology of Human Immunodeficiency Virus and Related Viruses. Dalam : Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W Jr., Lemon SM, dan Stamm WE (Eds.), *Sexually Transmitted Diseases*, 2<sup>nd</sup> Ed., Mc Graw-Hill Inc., hal. 305 – 353
- Levy JA. 1994.  
*HIV and the Patogenesis of AIDS*, ASM Press, hal. 1 – 34
- Marcon L, Hattori N, Gallo RC dan Franchini G. 1991  
A Comparison of Genetic and Biologic Features of Human and Non-Human Immunodeficiency Lentivirus. *Biological and Social Developments in AIDS and Associated Tumors, Antibio. Chemother.*, 43 : 55 – 68
- Rosenberg ZF dan Fauci AS. 1992  
Immunopathogenesis of HIV Infection. Dalam : Devita VT Jr., Hellman S dan Rosenberg SA, (Eds.), *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*, 3<sup>rd</sup> Ed., JB Lippincot Co., hal 61 - 76