

HIV Infection: Immunopathogenesis and Risk Factor to Fishermen

Retno Budiarti¹⁾

¹⁾ Lecturer of Department of Microbiology, Faculty of Medicine,

Hang Tuah University, Surabaya, East Java, Indonesia

Email address: dr.retnobudiarti74@gmail.com

Abstract

AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) caused by HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection, is still one of the infectious diseases that causes fatalistic and have not already found a universal and reliable vaccine. As the name given to the virus as well as the disease it causes, the signs and symptoms experienced by the sufferer are persistent and severe disorders of the body's defense mechanism against the disease, or the person's immunological system.

Epidemiology of AIDS in Indonesia, which is a tropical country and its territory is mostly sea area still high, even East Java was the highest accumulatively until March 2016. HIV infection itself until March 2016, East Java accumulatively was on the second level after DKI Jakarta. Based on the data of The Ministry of Health during 2014, farmer and fishermen were on the fourth level of AIDS in Indonesia.

This mechanism of immune system disorders by HIV is important to explain and understand, so that current researchs, as well as in the future, can solve the problems posed by this viral infection, either by the discovery of vaccines or their preventive measures, formulation of a therapeutic management which is reliable.

Keywords: AIDS, HIV, immunological mechanism

Abstrak

Penyakit AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*) yang disebabkan oleh infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), masih merupakan salah satu penyakit infeksi yang berakibat fatal dan belum ditemukan vaksinnnya yang universal dan handal. Sebagaimana nama yang diberikan kepada virus maupun penyakit yang ditimbulkannya, maka tanda dan gejala yang dialami oleh pengidapnya adalah gangguan secara menetap dan hebat pada sistem daya pertahanan tubuh terhadap penyakit, atau sistem imunologis seseorang tersebut. Epidemiologi AIDS di Indonesia yang merupakan negara beriklim tropis dan wilayahnya sebagian besar lautan masih tinggi, bahkan Jawa Timur menduduki peringkat tertinggi secara akumulatif hingga Maret 2016. Infeksi HIV sendiri hingga Maret 2016, secara akumulatif Jawa Timur menduduki peringkat kedua setelah DKI Jakarta. Berdasarkan data Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, pada tahun 2014 populasi petani, peternak dan nelayan menduduki peringkat keempat terbanyak mengidap AIDS.

Mekanisme gangguan sistem imun oleh HIV ini adalah yang penting untuk dijelaskan dan dipahami, sehingga penelitian yang sedang berlangsung saat ini, maupun pada waktu yang akan datang dapat memecahkan permasalahan yang ditimbulkan oleh infeksi virus ini, baik dengan penemuan vaksin atau tindakan pencegahannya, maupun penemuan dan formulasi suatu manajemen terapi yang handal.

Kata kunci: AIDS, HIV, mekanisme imunologi

Respon Imun Alamiah

Infeksi primer terjadi bila virion HIV dalam darah, semen, atau cairan tubuh lainnya dari seseorang masuk ke dalam sel orang lain melalui fusi yang diperantarai oleh reseptor gp120 atau gp41. Tergantung dari tempat masuknya virus, sel T CD4⁺ dan monosit di darah, atau sel T CD4⁺ dan makrofag di jaringan mukosa merupakan sel yang pertama terkena. Sel dendrit di epitel tempat masuknya virus akan menangkap virus kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening. Sel dendrit mengekspresikan protein yang berperan dalam pengikatan *envelope* HIV, sehingga sel dendrit berperan besar dalam penyebaran HIV ke jaringan limfoid. Di jaringan limfoid, sel dendrit dapat

menularkan HIV ke sel T CD4⁺ melalui kontak langsung antar sel. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Infeksi HIV primer adalah periode pertama kali infeksi dengan ditemukannya RNA virus sampai pada pembentukan antibodi spesifik 3-4 minggu setelah infeksi. Setelah transmisi seksual HIV, virus bereplikasi secara lokal pada mukosa vagina dan rektal, tahap ini adalah tahap awal sebelum terdeteksinya RNA virus dalam plasma. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Analisa molekuler menunjukkan bahwa sel mukosa yang terinfeksi pertama kali adalah sel limfosit T yang mengekspresikan molekul CD4 dan ko reseptor CCR5 dipermukaannya. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Beberapa hari setelah paparan pertama dengan HIV, replikasi virus dalam jumlah banyak dapat dideteksi di kelenjar getah bening. Replikasi ini menyebabkan viremia disertai dengan sindrom HIV akut (gejala dan tanda nonspesifik seperti infeksi virus lainnya). Virus menyebar ke seluruh tubuh dan menginfeksi sel T subset CD4 atau T *helper*, makrofag, dan sel dendrit di jaringan limfoid perifer. Setelah penyebaran infeksi HIV, terjadi respons imun adaptif baik humoral maupun selular terhadap antigen virus. Respons imun

dapat mengontrol sebagian dari infeksi dan produksi virus, yang menyebabkan berkurangnya viremia dalam 12 minggu setelah paparan pertama. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Pada infeksi awal ini, aktivasi imunitas alamiah melibatkan granulosit, makrofag dan limfosit yang menjadi target berikutnya dari virus. Virus atau sel yang terinfeksi virus kemudian akan menuju ke jaringan limfe dimana sel limfosit T CD4 kemudian menjadi target infeksi berikutnya. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Pada proses ini partikel virus berikatan dengan sel dendritik melalui reseptor DC SIGN (DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin) dan berikatan dengan limfosit B melalui reseptor CD 21, yang menyebabkan penyebaran virus melalui aktivasi sel limfosit T, proses ini memungkinkan virus bereplikasi dan menyebar ke jaringan limfoid sekunder, khususnya organ GALT, dimana didalamnya terdapat sel T memory dalam jumlah yang tinggi. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

HIV memasuki tubuh dan berikatan dengan sel dendritik yang membawa virus ke sel limfosit T CD4 (sebagai Antigen Presenting Cel) yang ada di jaringan limphoid. Kemudian virus bereplikasi hingga terjadi viremia an penyebaran yang luas melalui jaringan limphoid seluruh tubuh. (Spickett & Dalgeish, 1988;

Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Respon imun dalam melawan virus mampu memberikan proteksi tetapi disini terjadi infeksi kronis yang persisten. Produksi sitokin dan dan pembelahan sel mengarahkan respon imun untuk memberi proteksi tetapi juga membuat virus mampu bereplikasi. Terjadi turnover cepat dari sel limfosit T CD4 yang pada akhirnya menyebabkan sel ini mudah rusak dan menjadi berubah dalam jaringan limfoid yang akhirnya menghambat fungsi respon imun. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Setelah infeksi akut, terjadilah fase kedua dimana kelenjar getah bening dan limpa menjadi tempat replikasi HIV dan destruksi sel. Pada tahap ini, sistem imun masih kompeten mengatasi infeksi mikroba oportunistik dan belum muncul manifestasi klinis infeksi HIV, sehingga fase ini disebut juga masa laten klinis (*clinical latency period*). Pada fase ini jumlah virus rendah dan sebagian besar sel T perifer tidak mengandung HIV. Kendati demikian, penghancuran sel T CD4⁺ dalam jaringan limfoid terus berlangsung dan jumlah sel T CD4⁺ yang bersirkulasi semakin berkurang. Lebih dari 90% sel T yang berjumlah 10^{12} terdapat dalam jaringan limfoid, dan HIV diperkirakan menghancurkan $1-2 \times 10^9$ sel T CD4⁺ per hari. Pada awal penyakit, tubuh dapat menggantikan sel T CD4⁺ yang hancur dengan yang baru. Namun setelah beberapa tahun, siklus infeksi virus, kematian sel T, dan infeksi baru berjalan terus sehingga akhirnya menyebabkan penurunan jumlah sel T CD4⁺ di jaringan limfoid dan sirkulasi.

(Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Infeksi akut HIV ditandai dengan terkurasnya secara masif sel limfosit T CD4, terutama di jaringan mukosa, dimana 60% dari sel limfosit T CD4 ditubuh termasuk yang terdapat di darah, jaringan limfe dan GALT semuanya terinfeksi, dan mayoritas sel tersebut hilang dalam beberapa hari. Terkurasnya sel limfosit T CD4 tidak hanya terbatas pada sel limfosit T yang berasal dari mukosa meskipun sejumlah besar sel T berasal dari tempat tersebut. Terkurasnya populasi sel limfosit T disebabkan karena terpakainya sel tersebut untuk memproduksi sejumlah besar virus baik secara langsung melalui mekanisme lysis sel terinfeksi maupun secara tidak langsung melalui apoptosis yang diperantarai Fas ligand pada sel yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. Terkurasnya sel T CD4 pada GALT terjadi dalam 3 minggu setelah infeksi, namun disini tidak terjadi pada sel T yang tidak mengekspresikan molekul CCR5 dipermukaannya. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Viremia mencapai puncaknya pada hari ke 21-28 infeksi diikuti dengan penurunan jumlah sel T CD4 diperifer. Mengingat jumlah sel T disirkulasi kemudian menjadi normal, tetapi jumlah sel T CD4 di jaringan GALT masih sangat sedikit. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Jadi, infeksi akut HIV ditandai dengan hilangnya secara spesifik dan dramatik sel T CD4 CCR5 yang terutama berada di permukaan mukosa, kehilangan ini bersifat irreversible dan menimbulkan konsekuensi imunologis termasuk pertahanan imunitas dan progresivitas menjadi AIDS. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Sel dendritik konvensional (Conventional dendritic cells /cDCs) bertanggung jawab terhadap dimulainya imunitas adaptif, baik secara langsung melalui interaksi dengan DC-SIGN (DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin), hambatan autofagi atau melalui mekanisme tidak langsung berupa produksi interleukin IL-10 oleh monosit selama infeksi. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Sebaliknya, plasmacytoid DCs (pDCs) merupakan mediator pada fase imunitas alamiah. pDCs memproduksi interferon tipe I yang dapat menghambat replikasi virus dan menyebabkan kematian sel T CD4 (apoptosis), selain itu pDCs menghasilkan kemokin yang dapat menarik sel T, yang dapat memfasilitasi penyebaran virus melalui penyediaan sel T baru untuk diinfeksi virus HIV, dan akhirnya pDCs yang terinfeksi HIV mempengaruhi sel T regulator (tReg) sehingga menyebabkan gangguan fungsi konvensional dendritik sel (cDC) dan memblok aktifitas sel T. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al.,

2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Pengenalan patogen oleh respon imun alamiah berperan penting dalam aktivasi sistem imun melalui aktivasi molekul Pattern Recognition Receptor (PRR) yang terdapat dipermukaan sel inang, yang menyebabkan produksi beberapa sitokin dan kemokin. Lebih jauh lagi, produksi *inflammasome* yang bertanggung jawab terhadap pembentukan IL-1 dan IL-18 menjadi molekul aktif, terjadi selama masa infeksi kronis oleh ligan virus atau oleh molekul molekul berbahaya yang dikeluarkan saat terjadi kerusakan jaringan. Dimana IL-18 merupakan sitokin yang berperan dalam pembentukan progresivitas penyakit menjadi AIDS. Pada sel yang sudah terinfeksi, sitokin, mitogen dan ligan PRR lebih jauh mengaktivasi replikasi virus HIV melalui faktor transkripsi NF- κ B, AP-1 dan faktor transkripsi yang lain. Dalam hal ini terjadi peningkatan viral load yang secara tidak langsung akan terus menyediakan ligan baru buat molekul PRR. Problem yang terjadi selama aktivasi imun kronis dan deplesi sel limfosit T CD4 menjadi kondisi yang saling memperburuk satu sama lain, jika tidak mungkin untuk menentukan benang merah proses mana yang mendasari dan menggerakkan mekanisme yang lain. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

1. Mekanisme imunodefisiensi

Infeksi HIV menyebabkan terganggunya fungsi sistem imun alamiah dan didapat. Gangguan yang paling jelas adalah pada imunitas selular, dan dilakukan melalui berbagai mekanisme yaitu efek sitopatik langsung dan tidak

langsung. Penyebab terpenting kurangnya sel T CD4⁺ pada pasien HIV adalah efek sitopatik langsung. Beberapa efek sitopatik langsung dari HIV terhadap sel T CD4⁺ antara lain:

- Pada produksi virus HIV terjadi ekspresi gp41 di membran plasma dan *budding* partikel virus, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas membran plasma dan masuknya sejumlah besar kalsium yang akan menginduksi apoptosis atau lisis osmotik akibat masuknya air. Produksi virus dapat mengganggu sintesis dan ekspresi protein dalam sel sehingga menyebabkan kematian sel. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).
- DNA virus yang terdapat bebas di sitoplasma dan RNA virus dalam jumlah besar bersifat toksik terhadap sel tersebut. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).
- Membran plasma sel T yang terinfeksi HIV akan bergabung dengan sel T CD4⁺ yang belum terinfeksi melalui interaksi gp120-CD4, dan akan membentuk *multinucleated giant cells* atau *syncytia*. Proses ini menyebabkan kematian sel-sel T yang bergabung tersebut. Fenomena ini banyak diteliti in vitro, dan *syncytia* jarang ditemukan pada pasien AIDS. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Selain efek sitopatik langsung, terdapat beberapa mekanisme tidak langsung yang mengakibatkan gangguan jumlah dan fungsi sel T yaitu:

- Sel yang tidak terinfeksi HIV akan teraktivasi secara kronik oleh infeksi lain yang mengenai pasien HIV dan oleh sitokin yang terbentuk pada infeksi lain tersebut. Aktivasi ini diikuti apoptosis yang disebut dengan *activation-induced cell death*. Mekanisme ini menjelaskan terjadinya kematian sel T yang jumlahnya jauh melebihi sel terinfeksi HIV. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).
- Sel T sitotoksik yang spesifik HIV terdapat pada banyak pasien AIDS. Sel ini dapat membunuh sel T CD4⁺ yang terinfeksi HIV. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).
- Antibodi terhadap protein *envelope* HIV dapat berikatan dengan sel T CD4⁺ yang terinfeksi dan menyebabkan *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC). (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).
- Penempelan gp120 pada CD4 intrasel yang baru disintesis akan mengganggu pemrosesan protein di retikulum endoplasma dan menghambat ekspresi CD4 di permukaan sel, sehingga tidak dapat merespons stimulasi antigen. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999;

Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

- Terjadi gangguan maturasi sel T CD4⁺ di timus.

Pentingnya peranan berbagai mekanisme tidak langsung ini terhadap kurangnya sel T CD4⁺ pada pasien HIV masih belum jelas dan kontroversial. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Gangguan sistem imun pada pasien HIV dapat dideteksi bahkan sebelum terjadi kekurangan sel T CD4⁺ yang signifikan. Gangguan ini mencakup penurunan respons sel T memori terhadap antigen, penurunan respons sel T sitotoksik terhadap infeksi virus, dan lemahnya respons imun humoral terhadap antigen walaupun kadar IgE total mungkin meningkat. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Disregulasi produksi sitokin pada infeksi HIV juga akan mengakibatkan aktivasi sel T CD4 cenderung ke arah aktivasi sel T_H2, yaitu aktivasi imunitas humoral (sel B). Terjadi aktivasi sel B poliklonal sehingga kadar imunoglobulin serum meningkat, yang dapat mengakibatkan pula produksi autoantibodi dengan akibat timbulnya penyakit autoimun seperti purpura trombositopenik idiopatik dan neutropenia imun. Aktivasi poliklonal sel B ini juga dapat membuat sel B menjadi refrakter sehingga tidak dapat bereaksi dengan antigen baru. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002;

Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Mekanisme terjadinya gangguan ini masih belum jelas. Dikatakan bahwa gangguan ini akibat efek langsung HIV terhadap sel T CD4⁺ dan efek gp120 yang berikatan dengan sel yang tidak terinfeksi. CD4 yang berikatan dengan gp120 tidak dapat berinteraksi dengan MHC kelas II pada APC, sehingga respons sel T terhadap antigen dihambat. Selain itu, penempelan gp120 pada CD4 ini akan mengeluarkan sinyal untuk menurunkan fungsi sel T. Beberapa studi menunjukkan bahwa proporsi sel T_{H1} (mensekresi IL-2 dan IFN- γ) menurun dan proporsi sel *T_{H2-like}* (mensekresi IL-4 dan IL-10) meningkat pada pasien HIV. Perubahan ini dapat menjelaskan kerentanan pasien HIV terhadap infeksi mikroba intraselular karena IFN- γ berperan untuk aktivasi, sedangkan IL-4 dan IL-10 untuk menghambat pemusnahan mikroba oleh makrofag. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Protein Tat berperan pada patogenesis imunodefisiensi akibat HIV. Di dalam sel T, *Tat* berinteraksi dengan berbagai protein regulator seperti p300 koaktivator transkripsi, yang akan mengganggu fungsi sel T misalnya sintesis sitokin. *Tat* tidak hanya dapat masuk ke nukleus, namun dapat pula melewati membran plasma dan memasuki sel di dekatnya. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Makrofag, sel dendrit, dan sel dendrit folikular juga berperan penting dalam infeksi HIV dan progresifitas imunodefisiensi. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Makrofag mengekspresikan CD4 jauh lebih sedikit dibandingkan sel T_H, tetapi mengekspresikan koreseptor CCR5 sehingga rentan terhadap infeksi HIV. Beberapa strain HIV cenderung menginfeksi makrofag karena predileksi ikatan dengan koreseptor CCR5 di makrofag daripada koreseptor CXCR4 pada sel T. Makrofag relatif resisten terhadap efek sitopatik HIV, mungkin karena diperlukan ekspresi CD4 yang tinggi untuk terjadinya *virus-induced cytotoxicity*. Makrofag juga terinfeksi melalui fagositosis sel terinfeksi atau endositosis virion HIV yang diselubungi antibodi. Karena makrofag dapat terinfeksi namun sulit dibunuh oleh virus, makrofag menjadi reservoir HIV. Makrofag yang terinfeksi HIV akan terganggu fungsinya dalam hal presentasi antigen dan sekresi sitokin. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Seperti makrofag, sel dendrit tidak secara langsung dirusak oleh infeksi HIV. Sel dendrit dan makrofag dapat menginfeksi sel T naif selama proses presentasi antigen sehingga dianggap sebagai jalur yang penting dalam kerusakan sel T. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010;

Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Sel dendrit folikular (FDC) di kelenjar getah bening dan limpa menangkap HIV dalam jumlah besar di permukaannya, sebagian melalui ikatan virus dan antibodi. Meskipun FDC tidak terinfeksi secara efisien berkontribusi dalam patogenesis efisiensi imun melalui virus HIV yang terikat di permukaan selnya dan mampu menginfeksi makrofag dan sel T CD4 di kelenjar getah bening. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Sel ini turut berperan pada imunodefisiensi akibat HIV melalui 2 cara. Pertama, permukaan sel ini merupakan reservoir HIV sehingga dapat menginfeksi makrofag dan sel T CD4⁺ di kelenjar getah bening. Kedua, fungsi sel ini dalam respons imun terganggu sehingga pada akhirnya sel ini juga akan dihancurkan oleh HIV. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Replikasi virus tersebut akan mempergunakan komponen pejamu yang dapat mengakibatkan perubahan jumlah dan struktur sitokin yang akan diproduksi sel pejamu. Replikasi HIV di dalam sel makrofag membuat sel makrofag menjadi reservoir HIV hingga dapat ditranspor oleh monosit ke organ lain seperti paru dan otak. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010;

Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Adanya gangguan produksi sitokin oleh sel makrofag dan monosit akan menghambat maturasi sel prekursor T CD4 sehingga jumlah sel T CD4 perifer berkurang. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Di samping itu, meskipun jumlah sel T CD4 belum banyak menurun, fungsinya sudah terganggu. Hal ini disebabkan karena antara lain sel APC (*antigen presenting cell*) yang sudah terinfeksi HIV tidak dapat mempresentasikan antigen lagi sehingga sel T CD4 tidak terstimulasi. Lagipula, molekul gp120 dan gp41 virus mempunyai struktur yang homolog dengan domain molekul MHC kelas II, akibatnya antibodi yang terbentuk terhadap molekul gp120 dan gp41 virus akan bereaksi silang dengan molekul MHC kelas II yang terdapat pada sel APC, sehingga sel APC tidak dapat mempresentasikan antigen dan sel T CD4 tidak terstimulasi. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

2. Respon imun adaptif dan fase kronik progresif

Pada puncak terjadinya viremia, penderita mulai menampilkan gejala sindroma retroviral akut seperti gejala flu. Disini viral load mulai menurun pada 12-20 minggu dan mencapai jumlah yang stabil untuk dimulainya fase kronik. Pada fase ini merupakan peran dari sel limfosit T CD8 melalui penghancuran sel sel yang terinfeksi HIV. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et

al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Pada fase kronis, jumlah sel T CD4 kembali normal dan infeksi menjadi asimtomatik untuk beberapa waktu, dimana pada fase ini terjadi aktivasi imun yang masif. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Pada fase kronik progresif, pasien rentan terhadap infeksi lain, dan respons imun terhadap infeksi tersebut akan menstimulasi produksi HIV dan destruksi jaringan limfoid. Transkripsi gen HIV dapat ditingkatkan oleh stimulus yang mengaktivasi sel T, seperti antigen dan sitokin. Sitokin (misalnya TNF) yang diproduksi sistem imun alamiah sebagai respons terhadap infeksi mikroba, sangat efektif untuk memacu produksi HIV. Jadi, pada saat sistem imun berusaha menghancurkan mikroba lain, terjadi pula kerusakan terhadap sistem imun oleh HIV. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Penyakit HIV berjalan terus ke fase akhir dan letal yang disebut AIDS dimana terjadi destruksi seluruh jaringan limfoid perifer, jumlah sel T CD4⁺ dalam darah kurang dari 200 sel/mm³, dan viremia HIV meningkat drastis. Pasien AIDS menderita infeksi oportunistik, neoplasma, kaheksia (*HIV wasting syndrome*), gagal ginjal (nefropati HIV), dan degenerasi susunan saraf pusat (ensefalopati HIV). (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen

& Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

3. Mekanisme penghindaran imun oleh HIV

Kegagalan respons imun selular dan humoral untuk mengatasi infeksi HIV disebabkan berbagai faktor. Karena gangguan dalam hal jumlah dan fungsi sel T CD4⁺, respons imun tidak mampu mengeliminasi virus. Selain itu, HIV mempunyai berbagai cara untuk menghindari imunitas tubuh. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

- HIV mempunyai tingkat mutasi yang sangat tinggi sehingga HIV dapat menghindari deteksi oleh antibodi atau sel T yang terbentuk. Diperkirakan pada seseorang yang terinfeksi, mutasi titik (*point mutation*) pada genom virus dapat terjadi setiap hari. Satu area protein pada molekul gp120 yang disebut *V3 loop* mampu mengubah komponen antigeniknya, dan dapat bervariasi walaupun bahannya diambil dari individu yang sama pada waktu yang berbeda. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).
- Sel terinfeksi HIV dapat menghindari sel T sitotoksik dengan cara *down-regulation* ekspresi molekul MHC kelas I. Protein HIV *Nef* menghambat ekspresi molekul MHC kelas I, khususnya HLA-A dan HLA-B, dengan cara meningkatkan internalisasi molekul-molekul tersebut. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al.,

2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

- Infeksi HIV dapat menghambat imunitas selular. Sel T_H2 yang spesifik untuk HIV dan mikroba lain dapat meningkat secara relatif terhadap sel T_H1 . Karena sitokin T_H2 menghambat imunitas selular, hasil dari ketidakseimbangan ini adalah disregulasi (disebut juga deviasi imun) yang meningkatkan kerentanan pejamu terhadap infeksi mikroba intraselular, termasuk HIV itu sendiri. (Spickett & Dalgeish, 1988; Ross et al., 1999; Chinen & Shearer, 2002; Alimonti, 2003; Larrosa et al., 2008; Borrow et al., 2010; Mogensen et al., 2010; Boswell et al., 2011; Miedema et al., 2013; Cha et al., 2014).

Referensi

- Alimonti, J.B., 2003. Mechanisms of CD4⁺ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Journal of General Virology*, 84(7), pp.1649–1661. Available at: <http://vir.sgmjournals.org/cgi/doi/10.1099/vir.0.19110-0>
- Anon, IMMUNOLOGY OF HIV Basic Statistics – United States.
- Anon, Mucosal Immunology - HIV infection and the gastrointestinal immune system.
- Borrow, P., Shattock, R.J., Vyakarnam, A., et al., 2010. Innate immunity against HIV : a priority target for HIV prevention research. *Retrovirology*, 7(1), p.84. Available at: <http://www.retrovirology.com/content/7/1/84>.
- Boswell, K.L. et al., 2014. Loss of circulating CD4 T cells with B cell helper function during chronic HIV infection. *PLoS pathogens*, 10(1), p.e1003853. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3911819&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed June 2, 2014].
- Cha, L. et al., 2014. Interferon-alpha, immune activation and immune dysfunction in treated HIV infection. *Clinical & Translational Immunology*, 3(2), p.e10. Available at: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/cti.2014.1> [Accessed June 14, 2014].
- Chinen, J. & Shearer, W.T., 2002. Molecular virology and immunology of HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(2), pp.189–198. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674902000799> [Accessed June 12, 2014].
- Fernández Larrosa, P.N. et al., 2008. Apoptosis resistance in HIV-1 persistently-infected cells is independent of active viral replication and involves modulation of the apoptotic mitochondrial pathway. *Retrovirology*, 5, p.19. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2276517&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed June 14, 2014].

- Miedema, F. et al., 2013. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 4(September), p.298. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3783946&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed June 14, 2014].
- Mogensen, T.H. et al., 2010. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*, 7, p.54. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2904714&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Ross, T.M., Oran, a E. & Cullen, B.R., 1999. Inhibition of HIV-1 progeny virion release by cell-surface CD4 is relieved by expression of the viral Nef protein. *Current biology : CB*, 9(12), pp.613–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375525>.
- Spickett, G.P. & Dalgleish, a G., 1988. Cellular immunology of HIV-infection. *Clinical and experimental immunology*, 71(1), pp.1–7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1541638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.