

Cluster Of Differentiation 4 (CD4) dapat Mencegah Peningkatan Stadium Klinis Pasien HIV/AIDS: Kajian Pustaka

Della Desliana*, Wida Purbaningsih, Umar Islami

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*della.desliana13@gmail.com, widapurbaningsih@gmail.com, umarislami@gmail.com

Abstract. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a disease caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) which attacks the human immune system. HIV/AIDS continues to grow and increase throughout the world. HIV infection can cause immunosuppression in HIV/AIDS patients which will then play a role in worsening manifestations and increasing clinical stage according to WHO. Opportunistic infections will be more prone to occur in patients with a high clinical stage, the condition can eventually be life-threatening. The frequency of opportunistic infections is strongly influenced by genetics, environment and social background. There are several factors that affect CD4 levels and clinical stage, one of which is age, antiretroviral therapy (ART) and syphilis infection.

Keywords: *CD4 Level, Clinical Stage, HIV/AIDS.*

Abstrak. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) yang menyerang sistem imun pada manusia. Penyakit HIV/AIDS semakin terus berkembang dan meningkat di seluruh dunia. Infeksi HIV dapat menyebabkan terjadinya immunosupresi pada pasien HIV/AIDS yang kemudian akan berperan dalam perburukan manifestasi dan peningkatan stadium klinis berdasarkan WHO. Infeksi oportunistik akan lebih rentan terjadi pada pasien dengan stadium klinis yang tinggi, kondisi tersebut pada akhirnya dapat mengancam jiwa. Frekuensi infeksi oportunistik sangat dipengaruhi oleh genetik, lingkungan dan latar belakang sosial. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi kadar CD4 dan stadium klinis salah satunya adalah usia, terapi antiretroviral (ART) dan infeksi sifilis.

Kata Kunci: *HIV/AIDS, Kadar CD4, Stadium Klinis.*

A. Pendahuluan

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Human immunodeficiency virus* (HIV) yang menyerang sistem imun pada manusia. Penyakit HIV hingga saat ini semakin terus berkembang dan meluas di berbagai penjuru dunia. Terjadi penurunan limfosit T *Cluster of differentiation 4* (CD4) pada pasien HIV yang kemudian akan berperan terhadap peningkatan infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik ini dapat meningkatkan stadium klinis serta memperburuk morbiditas serta mortalitas pada pasien HIV/AIDS. Dalam kurun waktu 10 tahun sebanyak 50% pasien HIV dapat berkembang menjadi fase lebih parah yaitu AIDS kemudian AIDS ini akan menyebabkan kematian dalam waktu 13 tahun.^{1,2}

B. Metodologi Penelitian

Infeksi HIV dapat menyebabkan terjadinya immunosupresi pada pasien HIV/AIDS yang kemudian akan berperan dalam perburukan manifestasi dan peningkatan stadium klinis berdasarkan WHO. Infeksi oportunistik akan lebih rentan terjadi pada pasien dengan stadium klinis yang tinggi, kondisi tersebut pada akhirnya dapat mengancam jiwa. Frekuensi infeksi oportunistik sangat dipengaruhi oleh genetik, lingkungan dan latar belakang sosial.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Definisi HIV/AIDS

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah agen penyebab terjadinya AIDS. Virus ini merupakan kelompok *family Retrovirus*. Penyebab utama infeksi HIV di dunia yaitu HIV-1. Virion HIV memiliki struktur berbentuk icosahedral yang dibentuk oleh dua macam protein envelope yaitu gp120 yang merupakan protein eksternal dan gp4 yang merupakan protein transmembrane. Virus ini memiliki enzim *reverse transcriptase* yang dapat menyebabkan terjadinya *reverse transcription* dari genomic RNA menjadi DNA.^{1,3}

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) merupakan sekumpulan gejala atau penyakit yang terjadi akibat penurunan dari sistem kekebalan tubuh yang disebabkan oleh infeksi HIV dan merupakan tahap akhir yang ditandai oleh adanya immunosupresi yang berhubungan erat dengan kadar *Cluster of Differentiation 4* (CD4) dimana CD4 merupakan sel T helper yang memiliki peranan penting dalam sistem imun tubuh dan membantu pembentukan antibodi oleh limfosit B, hal tersebut akan menyebabkan pasien lebih rentan terhadap infeksi oportunistik.⁴

Epidemiologi

Pada tahun 2019, UNAIDS melaporkan kasus HIV diseluruh dunia terdapat sebanyak 38 juta kasus HIV dengan jumlah kasus pada orang dewasa adalah 36,2 juta sedangkan pada anak-anak usia 0–14 tahun terdapat 1,8 juta kasus. Sekitar 1,7 juta kasus baru HIV menginfeksi manusia pada tahun 2019. Jumlah kematian akibat AIDS semenjak awal epidemik hingga akhir tahun 2019 sudah mencapai 32,7 juta kasus.⁵

Prevalensi kasus HIV di Asia dan Pasifik pada tahun 2019 terdapat 5,8 juta kasus orang yang hidup dengan HIV sedangkan kasus baru terdapat 300.000.⁴ Di Indonesia, infeksi HIV terdapat sebanyak 349.882 kasus sampai akhir Juni 2019 dengan kelompok usia terbanyak adalah 25–49 tahun 71,1%, sedangkan kelompok usia 20–24 tahun 14,4% dan usia ≥ 50 tahun 9%.

Transmisi HIV/AIDS

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan patogen yang dapat ditularkan melalui darah yang terdapat dalam cairan tubuh seperti cairan vaginal, semen, ataupun ASI. Jalur transmisi penularan HIV dapat melalui hubungan seksual, penggunaan jarum suntik bersamaan, transmisi melalui plasenta dari ibu yang positif HIV ke anak baik sebelum atau setelah kelahiran dan dapat melalui transfusi produk darah yang terinfeksi HIV.^{1,3}

Patogenesis

Perjalanan penyakit HIV ini terbagi menjadi beberapa fase. Fase pertama merupakan fase akut

ketika virus menginfeksi jaringan mukosa dan replikasi virus dimulai dengan pengikatan afinitas tinggi oleh protein gp120 dengan molekul CD4 yang selanjutnya akan memfasilitasi pengikatan ke salah satu reseptor utama yaitu CCR5 dan CXCR4 yang merupakan penentu penting dari tropisme selular virus.^{1,3} Dalam kurun waktu dua minggu, sel T CD4 yang mengalami kematian kemudian akan dihancurkan. Transisi antara fase akut menuju fase kronik ditandai dengan adanya pengikatan virus oleh sel dendritik lalu akan bermigrasi menuju lymph node. Sel dendritik kemudian akan mengekspresikan protein *domain* mannose binding lectin yang disebut DC-SIGN. Protein tersebut berperan penting terhadap pengikatan envelope HIV dan pengangkutan virus. Replikasi virus didalam lymph node akan terjadi terus menerus dan menyebabkan terjadinya viremia. Viremia akan memungkinkan penyebaran infeksi pada sel T helper, sel dendritik maupun makrofag di jaringan limfoid perifer. Pada fase akhir, jumlah sel T CD4 darah yang bersirkulasi akan terus menurun akibat kerusakan sel T CD4 dalam jaringan limfoid. Diperkirakan HIV dapat menghancurkan hingga 1–2 x 10⁹ sel T CD4 setiap harinya dan lebih dari 90% dari 1.012 sel T tubuh ditemukan di mukosa dan jaringan limfoid perifer. Ketika siklus kematian sel T, replikasi virus dan infeksi baru terus menerus terjadi hal ini akan menyebabkan terus menghilangnya sel T CD4 dari jaringan limfoid dan sirkulasi.³

Klasifikasi Stadium Klinis

Hingga saat ini terdapat dua macam klasifikasi yang masih digunakan untuk menentukan stadium klinis pada pasien HIV/AIDS yaitu berdasarkan CDC dan WHO. Pada negara-negara berkembang yang masih sangat terbatasnya pemeriksaan limfosit CD4, dapat digunakan klasifikasi berdasarkan WHO didasarkan pada gejala klinis pasien yang dapat dilihat pada tabel 2.1.2.6 Klasifikasi tersebut terbagi menjadi empat macam stadium yaitu⁷:

Tabel 1. Stadium Klinis HIV berdasarkan WHO

| Stadium | Gejala Klinis |
|------------|---|
| I | Tidak ada penurunan berat badan Tanpa gejala atau hanya limfadenopati generalisata persisten |
| II | Penurunan berat badan < 10% Ulkus mulut berulang Infeksi jamur pada kuku Ruam kulit yang gatal (seboroik atau prurigo) ISPA berulang; sinusitis, otitis media, tonsillitis dan faringitis Dermatitis seboroik Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir Luka di sekitar bibir (Kelitis Angularis) |
| III | Penurunan berat badan >10% TB Paru dalam 1 tahun terakhir Linfadenitis TB Diare, demam yang tidak diketahui penyebabnya >1 Infeksi bakterial yang berat: Pneumonia, Piomiosis Kandidiasis oral atau Oral Hairy Leukoplakia Anemia (<8 gr/dl), Trombositopeni Kronik (<50x10 ⁹ per liter) |
| IV | Sindroma Wasting (HIV) Toksoplasmosis Pneumonia bakterial yang berat berulang dalam 6 bulan Pneumoni Pneumocystis Herpes Simpleks Ulseratif >1 Limfoma TB Ekstra paru Kanker Serviks yang invasive Infeksi mikrobakteria non-TB meluas |

| |
|--|
| Kriptosporidiosis kronis, mikosis meluas |
| Kandidiasis esophagus |
| Ensefalopati HIV |
| Sarkoma Kaposi |
| Retinitis CMV |
| Lekoensefalopati multifokal progresif |
| Meningitis Kriptokokus |

Sumber: *World Health Organization (WHO)*,2007.2,6.

WHO juga memiliki klasifikasi yang didasarkan oleh status imun pasien HIV yang digambarkan oleh kadar CD4 dan dapat dilihat pada tabel 2.2.6,8

Tabel 1.2. Klasifikasi Derajat Imunodefisiensi Infeksi HIV berdasarkan WHO

| Klasifikasi WHO tentang imunodefisiensi HIV menggunakan CD4 | | | | |
|---|-------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Imunodefisiensi | Jumlah CD4 menurut umur | | | |
| | <11 bulan (%CD4+) | 12–35 bulan (%CD4+) | 36–59 bulan (%CD4+) | >5tahun – dewasa (sel/mm ³) |
| Tidak ada | >35 | >30 | >25 | >500 |
| Ringan | 30–35 | 25–30 | 20–25 | 350–499 |
| Sedang | 25–30 | 20–25 | 15–20 | 200–349 |
| Berat | <25 | <20 | <15 | <200 atau <15% |

Sumber: *World Health Organization (WHO)*,2007.2,6

Respon Imun pada HIV/AIDS

Respon utama yang muncul ketika infeksi HIV yaitu respon imun bawaan dan faktor pembatasan inang. Keduanya akan menghambat infeksi virus, namun virus juga memiliki banyak protein yang dapat mencegah penghambatan tersebut. Ringkasan mengenai infeksi HIV terkait respon awal sistem imun terdapat pada gambar 1.1.9 *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* akan dikenali oleh beberapa pola pengenalan reseptor, termasuk Toll Like Receptors (TLRs) dan *Retinoic Acid Inducible Gene-1 like receptops (RIG-1)*. Pada awal infeksi terdapat *Cyclic GMP-AMP Synthase (cGAS)* dan *Interferon Inducible Protein 16 (IFI16)* yang berperan dalam mengenali produk *reverse* transkripsi. *Interferon Inducible Protein 16 (IFI16)* akan mengikat turunan cDNA HIV dan sinyal melalui adaptor *Stimulator of Interferon Genes (STING)*, *Treonine protein kinase Tank Binding Kinase 1 (TBK1)* dan faktor transkripsi *Interferon Regulatory Factor 3 (IRF3)* dan *Interferon Regulatory Factor 7 (IRF7)*. Pensinyalan ini akan menginduksi ekspresi faktor pembatasan inang seperti *Tripartite Motif 5α (TRIM5α)*, *Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide Like 3 (APOBEC3)*, *SAM Domain* dan *HD Domain 1 (SAMHD1)* dan tetherin. Tetherin merupakan faktor inang yang akan menghambat pelepasan virion pada jenis sel tertentu, namun faktor ini dapat di lawan oleh protein yang dihasilkan HIV yaitu Vpu. *Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide Like 3 (APOBEC3)* merupakan faktor pembatasan dari inang yang akan mengganggu replikasi virus pada sel yang terinfeksi yang kemudian akan di lawan juga oleh protein HIV yaitu Vif. Faktor penghambat penting lainnya yaitu TRIM5α yang akan berinteraksi dengan protein kapsid HIV untuk menyebabkan pelepasan dini dari virus dan akan mendegradasi proteasomal dari kompleks *reverse* transkriptasi virus. *SAM domain* dan *HD domain 1 (SAMHD1)* merupakan enzim inang yang berperan mencegah sintesis DNA virus dengan *reverse* transkripsi, sedangkan terdapat protein Vpx pada strain virus HIV-2 yang akan melawan aktivitas SAMHD1 agar semakin menipis. Respon imun bawaan lain terhadap HIV yaitu produksi peptide antimikroba (defensins) dan aktivitas sel NK, sel dendritik serta sistem komplemen.³

Ketika respon imun bawaan sudah gagal untuk membasmi semua virus akibat perluasan dari infeksi, selanjutnya akan terjadi respon imun adaptif terhadap HIV. Respon imun adaptif ini ditandai dengan beredarnya sel T CD8 sebanyak 10% atau lebih yang spesifik untuk peptide

HIV selama infeksi akut. Munculnya mutasi pada varian antigen virus yang lolos akan membuat CTL ini tidak efektif dan akan dilanjutkan oleh respon sel T CD4. Sel T CD4 ini berkontribusi pada pengendalian virus dalam beberapa cara yaitu dengan membantu pembentukan sel T memori CD8 dan terbukti dapat membunuh sel yang terinfeksi HIV dengan menggunakan ligan Fas untuk menargetkannya pada sel T CD4 yang terinfeksi.³

Setelah 6–9 minggu pasca infeksi, antibodi terhadap berbagai macam antigen HIV dapat terdeteksi. Beberapa molekul HIV paling imunogenik memperoleh tanggapan antibodi tersering yaitu envelope glikoprotein dan antibodi anti-gp120 serta anti gp-41. Antibodi anti-HIV lain yang dapat ditemukan dalam serum termasuk antibodi p24, *reverse transcriptase* dan produk gag dan pol. Sifat antibodi awal ini tidak menetralkan dan hanya menghambat infektivitas virus atau efek sitopatik yang buruk. Antibodi penetral terhadap gp120 akan terbentuk pada 2–3 bulan setelah infeksi primer, namun antibodi ini tetap tidak dapat mengatasi virus yang dapat mengubah epitope paling imunodominan dari envelope glikoprotein dengan cepat. Sekitar 10% hingga 15% individu yang terinfeksi kronis dapat mengembangkan antibodi penetral secara luas. Human immunodeficiency virus (HIV) memiliki tingkat mutasi yang sangat tinggi karena *reverse transcriptase* yang rentan terhadap kesalahan akan menghindari deteksi oleh sel T atau antibodi yang dihasilkan sebagai respon terhadap protein virus. Mutasi dalam genom virus terjadi setiap hari dengan bagian virus yang paling bervariasi secara antigen terdapat pada wilayah molekul gp120 yang disebut loop V3.³

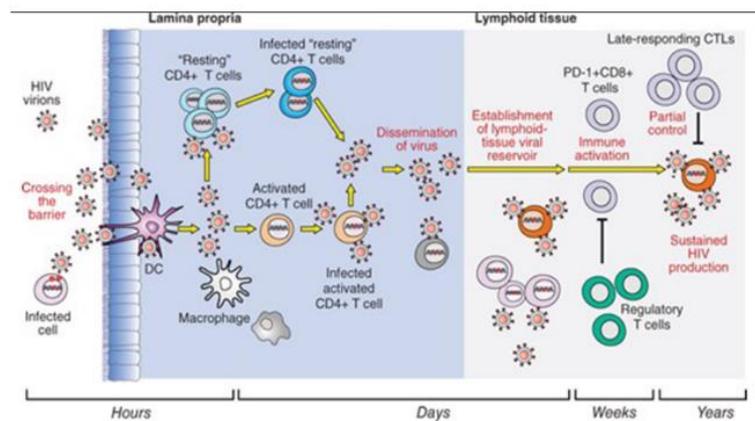
Fase HIV/AIDS

Perjalanan klinis infeksi HIV dapat diikuti dengan memantau jumlah sel T CD4 dan juga dapat dengan mengukur seberapa banyak jumlah virus HIV yang berada di dalam plasma pasien. Fase perjalanan penyakit HIV ini akan berpuncak pada defisiensi imun.³

Fase akut merupakan tahapan awal dan merupakan periode viremia yang ditandai dengan berbagai macam gejala non spesifik seperti demam dan malaise. Fase ini berkembang setelah 3–6 minggu setelah seseorang terinfeksi. Ditandai oleh sedikit penurunan jumlah sel T CD4 atau bahkan normal dan terdapat lonjakan virus plasma. Fase ini dapat mereda dalam beberapa hari. ³

Fase kronik atau fase laten merupakan fase lanjutan yang ditandai oleh adanya penurunan yang progresif dari sel T CD4 dan dapat berlangsung selama bertahun-tahun. Pasien biasanya tidak menunjukkan gejala dan hanya menderita infeksi ringan namun konsentrasi virus plasma akan menjadi stabil setelah infeksi berlangsung 2 hingga 6 bulan semenjak awal terinfeksi. Ketika terjadi penurunan jumlah CD4 hingga di bawah 200 sel/mm³, hal tersebut dapat menyebabkan pasien akan lebih rentan terhadap berbagai macam infeksi dan akan berlanjut ke tahap fase selanjutnya yaitu AIDS. ³

Fase AIDS merupakan tahapan ketika jumlah sel T CD4 darah berada <200 sel/mm³. Replikasi virus pada tahapan ini terjadi secara cepat dan tidak terkendali di reservoir selain sel T. Pada fase ini pasien akan sangat rentan terhadap infeksi dan beberapa jenis kanker yang merupakan akibat dari defisiensi imunitas pasien. Tahapan ini hampir selalu mematikan. Keseluruhan perjalanan klinis penyakit HIV/AIDS terkait jumlah sel T CD4 dan viremia dapat dilihat pada gambar 2.1.3



Gambar 1.1. Ringkasan Kejadian Awal HIV

Sumber: Harrison's Principle of Internal Medicine Chapter 197, 20 edition.1

Limfosit T CD4+

Limfosit merupakan suatu populasi sel darah yang heterogen, mature limfosit dapat dibagi menjadi menjadi beberapa tipe dan subtype fungsi. Subtype limfosit dapat dibagi menjadi tiga kelas besar yaitu sel B, sel T dan sel Natural Killer (NK). T limfosit berkembang di timus lalu akan di ekspor menuju darah dan organ limfoid. T limfosit ini berperan dalam reaksi sitotoksik yang dimediasi oleh sel dan sebagai respon hipersensitivitas yang tertunda. Antigen membran limfosit ini berbeda-beda dan dikelompokkan menjadi *Cluster of Differentiation* (CD) salah satu CD yang berperan dalam infeksi HIV adalah CD4.10

Secara umum, sel T helper CD4 secara fungsional akan membentuk subset sel T CD4 yang dapat berdiferensiasi menjadi tiga bagian utama sel efektor dan menghasilkan sitokin yang berbeda untuk melakukan fungsi berbeda dalam pertahanan inang. Subset limfosit T helper CD4 pertama adalah Th1 yang diinduksi oleh mikroba yang tertelan dan mengaktifkan fagosit. Sitokin yang dihasilkan oleh Th1 yaitu *Interferon Gamma* (IFN γ), suatu sitokin paling kuat untuk pengaktifan makrofag. Subset sel Th2 diinduksi oleh infeksi parasit cacing yang akan memproduksi IgE, sel mast dan penghancuran yang dimediasi oleh eosinofil. Sitokin yang dihasilkan adalah IL-13, IL-4, dan IL-5. Terakhir terdapat subset Th17 yang berkembang ketika ada infeksi bakteri maupun jamur yang kemudian akan menyebabkan reaksi inflamasi. Sitokin yang dihasilkan yaitu IL-22 dan IL-17. Sel Th17 berfungsi untuk merangsang perekrutan neutrofil.3

Cluster of Differentiation 4 (CD4) merupakan sel T helper yang terdiri dari 55-kDa glikoprotein monomer yang di kode oleh gen yang memetakan ke lengan pendek kromosom 12. Limfosit T-CD4 ini terdiri atas lima *domain* eksternal yaitu residu transmembran hidrofobik serta 38 *residu basic cytoplasmic tail*.11 Sel T helper ini menjadi target dari HIV pada fase infeksi akut. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) memiliki faktor virulensi yaitu gp120 yang akan berikatan dengan reseptor CD4 untuk dapat masuk ke sel target tersebut, reseptor kemokin yang berperan adalah CXCR4 dan CCR5. Limfosit T-CD4 memiliki peranan penting dalam sistem imun tubuh dan membantu pembentukan antibodi oleh limfosit B, dapat memicu aktivitas makrofag serta produksi kemokin dan sitokin sebagai respon imun.12 Setelah HIV menginfeksi limfosit T-CD4 maka akan terjadi penurunan dari jumlah limfosit T-CD4 secara progresif pada fase akut. Penurunan kadar CD4 <200 sel/mm³ akan membuat pasien AIDS lebih rentan terhadap infeksi oportunistik dan kanker terkait AIDS.17 Jumlah CD4 ini kemudian akan berperan dalam pemantauan serta untuk memulai terapi antiretroviral (ART) pada pasien HIV/AIDS.13

Faktor yang Memengaruhi Kadar CD4 dan Stadium Klinis

Patogenesis infeksi HIV sangat berperan besar terhadap penurunan dari jumlah sel T-CD4.

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi kadar CD4, antara lain adalah usia, ART dan infeksi sifilis. Jumlah absolut CD4 pada bayi sehat yang tidak terinfeksi HIV jauh lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa yang tidak terinfeksi namun secara perlahan menurun ke nilai dewasa pada usia sekitar enam tahun dimana jumlah CD4 absolut normal pada orang dewasa berkisar antara 500-1500 sel/mm³, sedangkan jumlah CD4 absolut anak-anak usia dibawah lima tahun cenderung bervariasi pada setiap anak. 14 Faktor lain yang memengaruhi kadar CD4 yaitu ART. Pengobatan dengan regimen terapi antiretroviral yang poten dan efektif dapat meningkatkan pemulihan kekebalan dan penekanan *viral load*. Peningkatan jumlah CD4 akibat terapi antiretroviral kombinasi yang efektif membutuhkan waktu berbulan-bulan. Orang yang memulai ART dengan defisiensi imun lanjut yaitu CD4 >200-350 sel/mm³ memiliki hasil virologi yang lebih baik dibanding mereka yang memulai terapi dengan defisiensi imun yang lebih parah. 14,15 Infeksi sifilis juga dikaitkan dengan penurunan jumlah CD4 yang signifikan serta peningkatan plasma HIV *viral load* pada hampir sepertiga total jumlah pasien. 16,17 Penurunan kadar CD4 tersebut kemudian akan berpengaruh terhadap stadium klinis pada pasien HIV. 18,19

D. Kesimpulan

Cluster Of Differentiation 4 (CD4) merupakan sel T helper yang menjadi target dari HIV pada fase infeksi akut. Sel T CD4 berperan dalam sistem imun tubuh dan membantu dalam pembentukan antibodi oleh limfosit B. Penurunan sel T CD4 akan menyebabkan pasien HIV/AIDS lebih rentan terkena infeksi oportunistik dan berperan terhadap peningkatan stadium klinis pada pasien HIV/AIDS.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Fauci A, Lane H. *Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders*. Dalam: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, penyunting. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-20. United State: McGraw-Hill;2018. hlm. 1506-1585.
- [2] Hidayati NA, Rosyid NA, Nugroho CW, Asmarawati TP D. *Manajemen HIV/AIDS Terkini, Komprehensif, Dan Multidisiplin*. Hidayati AN D, editor. Vol. 53, AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP); 2019. 1–906 p. [diunduh 28 Januari 2021].
- [3] Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Basic Immunology, edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2018. hlm 1689–1699.
- [4] Saktina P, Satriyasa B. Karakteristik Penderita Aids Dan Infeksi Oportunistik Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Juli 2013 Sampai Juni 2014. *E-Jurnal Med Udayana*. 2017;6(3):1-6.
- [5] UNAIDS. *Global HIV Statistics 2020. Ending the AIDS epidemic* [Internet]. 2020;1–6. Tersedia dari: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- [6] WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *Who Case Definitions of Hiv*. World Health Organization [Internet]. 2007;52. Tersedia dari: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>
- [7] Astuty, I. & Arif S. "Anestesi Pada Pasien Hiv." *Nusant Med Sci J*. 2017;1(28–32):28.
- [8] Agustiyanto. *Permenkes Pedoman Pengobatan Obat Antiretroviral*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;85(1):2071–9..
- [9] Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Basic Immunology, edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2018. hlm 1689–1699..
- [10] Kaushansky K, Lichtman MA, Levi MM, dkk. Chapter 73: The Structure of Lymphocytes and Plasma Cells. dalam: Muthusamy N, Caligiuri MA, penyunting. *Williams Hematology*,

- edisi ke-10. New York: McGraw-Hill Education;2021. hlm 1–20.
- [11] Kaushansky K, Lictman MA, Levi MM, dkk. Chapter 76 : Functions of T Lymphocytes : T-Cell Receptors for Antigen THE T-CELL RECEPTOR COMPLEX THE T-CELL RECEPTOR COMPLEX. dalam: Lucas F, Gribben J, penyunting. Williams Hematology, edisi ke-10. New York: McGraw-Hill Education;2021. hlm 1–20.
- [12] Kaushansky K, Lictman MA, Levi MM, dkk. Chapter 80: Hematologic Manifestations of *Human Immunodeficiency Virus* and the *Acquired Immunodeficiency Syndrome*. dalam: Menon MP, Harrington RD, Broudy VC, penyunting. Williams Hematology, edisi ke-10. New York: McGraw-Hill Education;2021. hlm 1–50..
- [13] Sulianto IA, Indrati AR, Wisaksana R, Noormartany. Korelasi CD4 dengan Total Lymphocyte Count pada Penderita HIV/AIDS dengan dan tanpa Terapi Antiretroviral. *Glob Med Heal Commun*. 2013;1(1).
- [14] WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Who Case Definitions of Hiv. World Heal Organ [Internet]. 2007;52. Tersedia dari: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.
- [15] Yogani I, Karyadi TH, Uyainah A, Koesnoe S. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kenaikan CD4 pada Pasien HIV yang Mendapat Highly Active Antiretroviral Therapy dalam 6 bulan Pertama. *J Penyakit Dalam Indones*. 2017;2(4):217.
- [16] Palacios R, Jiménez-Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV *viral load* and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(3):356–9.
- [17] Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. HHS Public Access. 2019;18(July 2003):2075–9.
- [18] Baveewo S, Ssali F, Karamagi C, Kalyango JN, Hahn JA, Ekoru K, et al. Validation of World Health Organisation HIV/AIDS Clinical Staging in Predicting Initiation of Antiretroviral Therapy and Clinical Predictors of Low CD4 Cell Count in Uganda. Semple MG, editor. *PLoS One*. 2011 May 12 [diunduh 6 Februari 2021];6(5):e19089
- [19] Ilovi CS, Lule GN, Obel AO, Irimu HM. Correlation of who clinical staging with cd4 counts in adult hiv/aids patients at kenyatta national hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2011;88(2):65–70.
- [20] Fajar, Ilham Malik, Heriady, Yusuf (2021). *Karakteristik Usia, Gambaran Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat Periode Januari 2018 - Oktober 2020*. 1(2). 85-91