

Profil Antibodi Antifosfolipid pada Pasien HIV/AIDS

Antiphospholipid Antibody Profile in HIV/AIDS Patients

Inolyn Pandjaitan¹, Nanang Sukmana², Shufrie Effendy³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Alergi dan Imunologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Inolyn Pandjaitan. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr Cipto Mangunkusumo. Jl. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: maria_inolyn@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) melalui mekanisme mimikri molekuler dapat meningkatkan konsentrasi antibodi antifosfolipid (APA) yang berkaitan dengan meningkatnya kemungkinan kejadian trombotik. Mimikri molekuler pada pasien HIV/AIDS dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kondisi imunokompromais, penggunaan terapi antiretroviral (ARV), koinfeksi hepatitis B dan C, penggunaan obat lainnya, dan riwayat penggunaan narkoba suntik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil dan prevalensi APA pada pasien HIV/AIDS di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) serta untuk mengetahui lebih lanjut hubungan antara APA dengan faktor-faktor tersebut.

Metode. Penelitian potong lintang ini dilakukan pada pasien HIV/AIDS rawat jalan di Klinik Pusat Studi AIDS RSCM. Subjek yang terpilih melalui metode acak sederhana diwawancara dan dilakukan pemeriksaan antibodi antikardiolipin (ACA) dan Anti β_2 glycoprotein 1 (anti- β_2 GP1). Data deskriptif mengenai karakteristik subjek dan proporsi APA disajikan dalam bentuk jumlah dan persentase. Analisis bivariat antara APA dengan riwayat penggunaan narkoba suntik, jumlah limfosit CD4, penggunaan ARV, dan koinfeksi hepatitis dilakukan menggunakan uji Chi-Square dan uji Fisher.

Hasil. Dari 92 pasien HIV/AIDS, 27 (29,3%) subjek memiliki IgM ACA positif, 77 (83,7%) memiliki IgG ACA positif, 61 (66,3%) memiliki IgM anti- β_2 GP1 positif, dan 7 (7,6%) memiliki IgG anti- β_2 GP1 positif. Terdapat hubungan antara IgM dan IgG anti- β_2 GP1 dan IgM ACA dengan riwayat terapi ARV ($p < 0,05$), serta hubungan antara IgM anti- β_2 GP1 dengan riwayat penggunaan narkoba suntik ($p < 0,05$). Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara jumlah CD4 dan koinfeksi hepatitis dengan prevalensi APA pada pasien HIV/AIDS.

Simpulan. Proporsi IgG ACA (83,7%) lebih tinggi dibandingkan dengan IgM ACA (29,3%) dan proporsi IgM anti- β_2 GP1 (66,3%) lebih tinggi dari pada IgG anti- β_2 GP1 (7,6%) pada pasien HIV/AIDS.

Kata kunci: antibodi antifosfolipid, antibodi antikardiolipin, anti β_2 glycoprotein I, HIV

ABSTRACT

Introduction. Through the process of molecular mimicry, human immunodeficiency virus (HIV) infection can increase the concentration of antiphospholipid antibody (APA) which has possible association with thrombosis. The molecular mimicry in this HIV/AIDS patients is influenced by several factors, such as immunocompromised condition, the use of antiretroviral (ARV) therapy, hepatitis B and C coinfection, use of other drugs, and history of intravenous drug user (IDU). We conducted this study to determine the profile and prevalence of antiphospholipid antibody in patients with HIV/AIDS in Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital. Further, we explored the relationship between APA in HIV/AIDS patients with the factors mentioned before.

Methods. This cross sectional study was done on HIV/AIDS outpatient at AIDS Working Group Clinic at Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital. We assessed the patients by history taking and measured their level of antibody antikardiolipin (ACA) dan Anti β_2 glycoprotein I (anti- β_2 GP1). Subjects were selected using simple random sampling. Descriptive data regarding the characteristics of the subjects and the proportions of APA were presented in numbers and percentages. The bivariate analysis between APA with the history of injecting drug use, the absolute CD4 lymphocyte count, antiretroviral therapy, and chronic hepatitis coinfection was performed using Chi-Square test and Fisher test.

Results. APA examination results showed 27 (29,3%) patients were positive for ACA IgM, 77 (83,7%) patients were positive for ACA IgG, 61 (66,3%) patients were positive for anti β_2 GP1 IgM, and 7 (7,6%) patients were positive for anti β_2 GP1 IgG. There is significant association between APA and the history of intravenous drug user (IDU) and ARV therapy. No association

was observed between CD4 lymphocyte count and hepatitis coinfection with prevalence of APA in patients with HIV/AIDS patient.

Conclusion. Proportion of anticardiolipin antibody IgG is higher than IgM (83,7% vs 29,3%), while the proportion of anti- β_2 GP1 IgM is higher than IgG (66,3% vs 7,6%).

Keywords: anticardiolipin antibody, antiphospholipid antibody, anti β_2 glycoprotein I, HIV

PENDAHULUAN

Sistem kekebalan tubuh yang sehat bersifat toleran terhadap molekul yang dibentuk oleh tubuhnya sendiri. Infeksi bakteri, virus, dan parasit, beberapa antigenya dapat memiliki struktur yang homolog, yaitu memiliki identitas rantai atau konformasi yang serupa dengan molekul tubuh (mimikri molekuler). Akibatnya, pada pasien terinfeksi bakteri, virus dan parasit tersebut, toleransi autoantigen menjadi terganggu dan muncul respons imun terhadap antigen tubuh yang serupa dengan antigen penyebab infeksi, yang selanjutnya menyebabkan kerusakan jaringan dan timbulnya penyakit.¹⁻³

Beberapa infeksi diketahui berhubungan dengan meningkatnya antibodi fosfolipid (*antiphospholipid antibody*/APA). Infeksi kulit, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), pneumonia, infeksi virus hepatitis C, infeksi saluran kemih, infeksi mikoplasma, tuberkulosis paru, malaria, infeksi *P. carinii*, dan leptospirosis merupakan infeksi yang sering ditemukan sebagai faktor pemicu peningkatan antibodi antifosfolipid. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pada antibodi antifosfolipid yang berhubungan dengan infeksi memiliki reaktivitas terhadap molekul β_2 glycoprotein 1 (β_2 GP1), sebuah kofaktor glikoprotein dengan sifat antikoagulan. Sedangkan, antibodi antifosfolipid nontrombogenik tidak membutuhkan kofaktor ini untuk memperkuat ikatan. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa antibodi antifosfolipid yang berkaitan dengan infeksi tidak bergantung pada β_2 GP1 dan bukan merupakan antibodi patogen.^{1,2,4}

Peningkatan antibodi antifosfolipid juga berkaitan dengan meningkatnya kejadian trombosis pembuluh darah arteri dan vena.⁵ Trombosis yang terjadi pada pasien dengan antibodi antifosfolipid yang dipicu infeksi dipengaruhi oleh predisposisi genetik dan polimorfisme β_2 GP1 (alel Val²⁴⁷). Beberapa infeksi seperti sifilis, penyakit Lyme, infeksi *cytomegalovirus* (CMV), dan infeksi *Ebstein-Barr Virus* (EBV) belum diketahui memiliki hubungan dengan kejadian trombosis. Infeksi yang diketahui berhubungan dengan kejadian trombosis adalah infeksi HIV.^{1, 2} Di Indonesia sendiri, belum terdapat penelitian mengenai hiperkoagulabilitas, khususnya yang berkaitan dengan antibodi antifosfolipid pada pasien HIV/AIDS.

Mimikri molekuler pada pasien HIV/AIDS dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kondisi imunokompromais, penggunaan terapi antiretroviral (ARV), koinfeksi hepatitis B dan C, penggunaan obat lainnya, dan riwayat penggunaan narkoba suntik. Sebagian besar pasien HIV mencari pertolongan medis saat tingkat CD4 rendah yang sering disertai infeksi oportunistik atau stadium AIDS. Tata laksana pasien dengan infeksi HIV mencakup pemberian terapi antiretroviral (ARV). Sebagian besar pengobatan pasien HIV menggunakan lini pertama ARV yang merupakan kombinasi obat golongan *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI). Terapi ARV dapat menurunkan tingkat mortalitas yang disebabkan oleh infeksi oportunistik, akan tetapi ARV juga menyebabkan meningkatnya tingkat morbiditas akibat timbulnya efek samping jangka panjang berupa hiperkoagulabilitas, apalagi pada pasien HIV yang memiliki koinfeksi hepatitis.^{1,2}

Di Indonesia, belum terdapat penelitian mengenai hiperkoagulabilitas, khususnya yang berkaitan dengan antibodi antifosfolipid pada pasien HIV/AIDS. Penelitian antibodi antifosfolipid pada populasi HIV telah banyak dilakukan di luar negeri, namun sebagian besar dalam bentuk laporan kasus. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil dan prevalensi antibodi antifosfolipid pada pasien dengan HIV/AIDS di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo serta untuk mengetahui hubungan antara antibodi antifosfolipid dengan jumlah limfosit CD4 absolut, terapi antiretroviral, riwayat penggunaan narkoba suntik, dan koinfeksi dengan hepatitis B dan C.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada pasien HIV/AIDS rawat jalan di Poli Kelompok Studi Khusus AIDS RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (POKDISUS RSCM). Subjek penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosis HIV berdasarkan pemeriksaan anti HIV dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) atau *Western Blot*, memenuhi kriteria inklusi, serta bersedia mengikuti penelitian. Pasien dalam keadaan sepsis dan pasien yang didiagnosis Lupus Eritematosus Sistemik (LES) tidak diikuti dalam penelitian ini. Pemilihan subjek dilakukan melalui metode acak sederhana. Pada

subjek terpilih dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik, serta pengambilan darah untuk dilakukan pemeriksaan jumlah limfosit CD4, HbsAg, antiHCV, serta konsentrasi *anticardiolipin antibody* (IgG dan IgM) dan *Anti β_2 glycoprotein 1* (IgG dan IgM) di Laboratorium Pusat Hemostasis dan Trombosis RSCM. Pemeriksaan *anticardiolipin antibody* dan *Anti β_2 glycoprotein 1* dilakukan dengan metode ELISA menggunakan kit komersial (*QUANTA Lite*, *INOVA Diagnostics*).

Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat SPSS for Windows versi 10.0. Analisis bivariat antara antibodi antifosfolipid dengan riwayat penggunaan narkoba suntik, jumlah limfosit CD4, penggunaan ARV, dan koinfeksi hepatitis kronik dilakukan menggunakan uji *Chi-Square* dan uji *Fisher*. Selanjutnya, dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik pada variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada uji bivariat.

HASIL

Terdapat 92 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 90% subjek penelitian berada pada usia produktif dan sebagian besar berjenis kelamin laki-laki dengan perbandingan laki-laki dan perempuan yaitu 3,6:1. Penularan HIV terbanyak adalah melalui jarum suntik (45,7%). Sebanyak 67,4% subjek memiliki koinfeksi hepatitis kronik yang terdiri dari 60,9% hepatitis C, 4,3% hepatitis B, dan 2,2% hepatitis B dan C. Lebih banyak subjek yang sudah mendapatkan terapi ARV dibandingkan dengan yang belum yaitu sebanyak 80,4%, yang mana 77,2% di antaranya mendapatkan ARV lini pertama. Sebagian besar subjek yang menerima terapi ARV telah mengonsumsi ARV selama lebih dari 12 minggu. Sekitar 50% subjek memiliki jumlah CD4 absolut kurang dari 200 sel/ μ L. Sebagian besar subjek (72,8%) tidak disertai infeksi oportunistik, penyakit, dan keadaan penyerta pada saat pemeriksaan. Infeksi oportunistik pada subjek yang terbanyak adalah tuberkulosis paru (14,1%) dan kandidiasis oral (7,6%) seperti terlihat pada tabel 1.

Hasil pemeriksaan antibodi antifosfolipid pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2. Sebanyak 27 (29,3%) subjek memiliki IgM ACA positif, 77 (83,7%) memiliki IgG ACA positif, 61 (66,3%) memiliki IgM anti- β_2 GP1 positif, dan 7 (7,6%) memiliki IgG anti- β_2 GP1 positif. Sementara itu, rasio antara konsentrasi antibodi antifosfolipid pasien HIV/AIDS dengan kontrol negatif dapat dilihat pada tabel 3. Hasil analisis bivariat menunjukkan terdapat hubungan antara pemberian terapi ARV dengan konsentrasi IgM ACA, IgM anti- β_2 GP1, dan IgG anti- β_2 GP1 ($p < 0,05$). Terdapat hubungan pula antara

riwayat penggunaan narkoba suntik dengan konsentrasi IgM anti- β_2 GP1 ($p < 0,05$)

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek penelitian	N=92
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	72 (78,3)
Perempuan	20 (21,7)
Usia, tahun, median (rentang)	31,5 (20-73)
≤ 25 tahun, n (%)	8 (8,7)
26-55 tahun, n (%)	83 (90,2)
≥ 55 tahun, n (%)	1 (1,1)
Penggunaan ARV, n (%)	
ARV lini pertama	71 (77,2)
ARV lini kedua	3 (3,3)
Belum ARV	18 (19,6)
Lama menggunakan ARV, n (%)	
Kurang dari 3 minggu	2 (2,2)
3-6 minggu	2 (2,2)
6-12 minggu	3 (3,3)
Lebih dari 12 minggu	67 (72,8)
Infeksi oportunistik, penyakit, dan keadaan penyerta, n (%)	
Kandidiasis oral	7 (7,6)
Kandidiasis oral dan tuberkulosis paru	1 (1,1)
Tuberkulosis paru	13 (14,1)
Toksoplasmosis	1 (1,1)
Diabetes melitus tipe 2	1 (1,1)
Gagal jantung	1 (1,1)
Tidak ada	67 (72,8)
Penularan HIV, n (%)	
Penasun	42 (45,7)
Hubungan seks	31 (33,7)
penasun dan hubungan seks	19 (20,7)
Indeks massa tubuh, kg/m ² , rerata (SB)	21,22 (3,28)
<18,5 kg/m ² , n (%)	19 (20,7)
18,5-22,9 kg/m ² , n (%)	47 (51,1)
23-27,5 kg/m ² , n (%)	21 (22,8)
>27,5 kg/m ² , n (%)	5 (5,4)
Jumlah limfosit CD4, sel/ μ L, median (rentang)	192 (7 – 614)
Hepatitis kronik, n (%)	
Hepatitis B kronik	4 (4,3)
Hepatitis C kronik	56 (60,9)
Hepatitis B dan C	2 (2,2)
Tidak ada hepatitis	30 (32,6)

Keterangan: HIV= Human Immunodeficiency Virus; ARV= antiretroviral; SB= simpang baku; DM= diabetes melitus; TB= tuberkulosis; SD= Sekolah Dasar; SLTP= Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama; SLTA= Sekolah Lanjutan Tingkat Atas.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan antibodi fosfolipid

Hasil	N (%)
IgM ACA	
Positif	27 (29,3)
Negatif	65 (70,7)
IgG ACA	
Positif	77 (83,7)
Negatif	15 (16,3)
IgM anti- β_2 GP1	
Positif	61 (66,3)
Negatif	31 (33,7)
IgG anti- β_2 GP1	
Positif	7 (7,6)
Negatif	85 (92,4)

Tabel 3. Rasio antara konsentrasi antibodi antifosfolipid pasien HIV/AIDS dengan kontrol negatif

Hasil	Median (min-maks)
IgM ACA	1,86 (0,91 – 17,03)
IgG ACA	5,67 (1,78 – 33,79)
IgM anti- β_2 GP1	3,28 (1,24 – 47,47)
IgG anti- β_2 GP1	1,35 (1,06 – 42,47)

DISKUSI

Hasil pemeriksaan terhadap pasien HIV/AIDS pada penelitian ini didapatkan pasien memiliki IgA ACA dan IgM ACA positif masing-masing sebanyak 83,7% dan 29,3%, serta pasien dengan IgG anti- β_2 GP1 dan IgM anti- β_2 GP1 positif masing-masing sebesar 7,6% dan 66,3%. Proporsi ini didapatkan pada subjek dengan median usia 31,5 tahun dan hampir separuhnya pernah menggunakan narkoba suntik. Hasil ini jauh lebih tinggi dari laporan pada populasi non HIV, pada 543 donor darah dengan usia kurang dari 65 tahun tanpa infeksi HIV didapatkan

prevalensi antibodi antifosfolipid hanya 2-7%.⁶ Penelitian lain menunjukkan prevalensi antibodi antifosfolipid pada pasien HIV/AIDS sangat beragam, antara 12,9% hingga 94% (tabel 6).⁷⁻¹² Hasil ini mungkin berkaitan dengan keparahan infeksi HIV dan penyakit penyertanya. Proporsi IgG ACA (83,7%) pada penelitian ini, dengan proporsi pasien AIDS (96%), lebih besar dibandingkan dengan proporsi IgG ACA pada penelitian yang dilakukan Daroca, dkk.⁷ dengan proporsi pasien AIDS sebesar 55%. Daroca, dkk.⁷ dalam penelitiannya menemukan dari 84 pasien HIV/AIDS yang terdiri dari 38 pasien HIV asimtomatik dan 46 pasien AIDS, 59,5% pasien di antaranya memiliki IgG ACA positif. Sedangkan, Stimmler, dkk.⁸ menemukan dalam penelitiannya pada 26 pasien AIDS dengan penyakit paru, 14 pasien dengan *AIDS related complex*, dan 18 pasien dengan AIDS, prevalensi pasien dengan IgG ACA positif masing-masing mencapai 92,3%, 93%, dan 94%.

Tabel 4. Hubungan antara riwayat pengguna narkoba suntik (penasun), jumlah CD4 absolut, terapi ARV, dan koinfeksi hepatitis kronik dengan ACA

Hasil	IgM ACA				IgG ACA	
	Bivariat		multivariat		Bivariat*	
	RP (IK 95%)	p	RP (IK 95%)	p		p
Riwayat penasun						
Ya	1,02 (0,52-1,99)	0,962	-	-	0,99 (0,82-1,20)	0,974
Tidak						
Jumlah CD4 absolut						
<200	1,91 (0,93-3,91)	0,063	0,54 (0,19-1,47)	0,23	1,19 (0,98-1,45)	0,06
≥ 200						
Terapi ARV						
Sudah	0,41 (0,23-0,74)	0,006	0,288 (0,09-0,88)	0,03	0,93 (0,76-1,13)	0,727
Belum						
Koinfeksi hepatitis kronik						
Hepatitis B						
Hepatitis C	0,97 (0,49-1,89)	0,924	-	-	1,00 (0,83-1,22)	1,000
Hepatitis B & C						
Tanpa Hepatitis						

* Analisis multivariat tidak dilakukan karena hanya satu variabel dengan $p < 0,25$ pada analisis bivariat

Tabel 5. Hubungan antara riwayat pengguna narkoba suntik (penasun), jumlah CD4 absolut, terapi ARV, dan koinfeksi hepatitis kronik dengan anti- β_2 GP1

Hasil	IgM anti- β_2 GP1				IgG anti- β_2 GP1	
	bivariat		multivariat		bivariat*	
	RP (IK 95%)	p	RP (IK 95%)	p	RP (IK 95%)	p
Riwayat penasun						
Ya	0,73 (0,56-0,96)	0,038	0,39 (0,14-1,12)	0,080	0,68 (0,16-2,84)	0,684
Tidak						
Jumlah CD4 absolut						
<200	0,95 (0,71-1,27)	0,718	-	-	1,07 (0,25-4,52)	1,000
≥ 200						
Terapi ARV						
Sudah	0,68 (0,53-0,87)	0,024	0,22 (0,05-1,05)	0,058	0,18 (0,04-0,74)	0,025
Belum						
Koinfeksi hepatitis kronik						
Hepatitis B						
Hepatitis C	0,92 (0,68-1,24)	0,602	-	-	0,64 (0,15-2,70)	0,679
Hepatitis B & C						
Tanpa Hepatitis						

* Analisis multivariat tidak dilakukan karena hanya satu variabel dengan $p < 0,25$ pada analisis bivariat

Tabel 6. Penelitian prevalensi antibodi antifosfolipid pada pasien yang terinfeksi HIV

Referensi	Subjek	Antibodi antikardiolipin	Anti- β_2 glikoprotein-1	Hubungan dengan trombosis
Mulhall, dkk. ¹⁷	100 laki-laki homoseksual dan 80% terinfeksi HIV	57% positif, IgG predominan	Tidak ada data	Tidak ada
Daroca, dkk. ⁷	84 pasien HIV (45% pasien HIV asimtomatik, 55% pasien AIDS)	59,5% positif IgG	Tidak ada data	Tidak ada
Stimmler, dkk. ⁸	- 26 pasien AIDS dengan penyakit paru - 14 pasien dengan AIDS-related complex - 18 pasien dengan AIDS	- 92,3% positif IgG - 93% positif IgG - 94% positif IgG	Tidak ada data	Tidak ada
Palomo, dkk. ⁹	63 pasien HIV (35% pasien HIV asimtomatik, 7,5% pasien HIV simtomatik, 57,5% pasien AIDS)	12,9% positif: IgG - 6,3%; IgM - 4,8%; IgA - 1,6%	6,3% positif: IgG - 1,6%; IgM (-); IgA - 4,8%	Tidak ada
Sedláček, dkk. ¹⁰	30 pasien HIV	46,7% positif IgG	5% positif IgA	Tidak ada
Constans, dkk. ¹²	58 pasien HIV	IgG - 41,4% IgM - 17%	IgG: 3,4%	Tidak berkaitan dengan petanda biologis kerusakan endotel
Galrao, dkk. ¹¹	90 pasien HIV:	17,8% positif: IgG - 16,7% IgM - 3,3% IgA 1,1%	33,3% positif: IgG - 1,1% IgM - 4,4% IgA 32,2%	Tidak ada

Proporsi antibodi antifosfolipid pada pasien HIV/AIDS dapat berhubungan pula dengan jumlah limfosit CD4. Teori menyatakan bahwa turunnya jumlah limfosit CD4 menyebabkan berkurangnya stimulasi perkembangan dan diferensiasi dari limfosit B, yang selanjutnya akan menurunkan konsentrasi antibodi antifosfolipid.⁹⁻¹² Prevalensi antibodi antifosfolipid pada penelitian ini jauh lebih besar dibandingkan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Palomo, dkk.⁹ dan Galrao, dkk.¹¹ Palomo, dkk.⁹ menemukan dalam penelitiannya pada 63 pasien dengan HIV di Chili yaitu subjek dengan IgG ACA dan IgM ACA positif masing-masing sebesar 6,3% dan 4,8%, sebanyak 1,6% subjek dengan IgG anti- β_2 GP1 positif, dan tidak ada pasien yang memiliki IgM anti- β_2 GP1 positif.⁹ Proporsi pasien dengan jumlah limfosit CD4 penelitian Palomo, dkk.⁹ adalah 42,9% dan lebih sedikit dibandingkan penelitian ini. Selain itu, Galrao, dkk.¹¹ menemukan dalam penelitiannya pada 90 pasien HIV dengan proporsi pasien dengan jumlah limfosit lebih dari 200 sel/ μ l sebanyak 13,3%, hanya 16,7% di antaranya memiliki IgG ACA positif, 3,3% IgM ACA positif, 1,1% IgG anti- β_2 GP1 positif, dan 4,4% IgM anti- β_2 GP1 positif.¹¹

Apabila kelompok subjek dengan jumlah limfosit CD4 lebih dari 200 sel/ μ l pada penelitian ini dianalisis lebih lanjut, maka didapatkan persentase subjek dengan antibodi antikardiolipin dan anti- β_2 GP1 yang masih lebih besar dibandingkan dengan penelitian Galrao, dkk.¹¹ yaitu 19,5% memiliki IgM ACA positif, 75,6% memiliki IgG ACA positif, 68,3% memiliki IgM anti- β_2 GP1 positif, dan 7,3% memiliki IgG anti- β_2 GP1 positif. Proporsi antibodi antifosfolipid yang tinggi pada penelitian ini dapat juga disebabkan karena proporsi koinfeksi hepatitis C yang cukup berbeda pada

subjek kedua penelitian. Proporsi pasien dengan koinfeksi hepatitis C pada penelitian Galrao, dkk.¹¹ (7,8%) lebih sedikit dibandingkan penelitian ini (45,7%) karena sebagian besar subjek tertular HIV melalui penggunaan narkoba suntik. Cervera, dkk.² dan Guglielmone, dkk.¹³ mengatakan infeksi hepatitis B dan C dapat meningkatkan konsentrasi antibodi antifosfolipid. Akan tetapi, penelitian ini tidak menemukan hubungan antara antibodi antifosfolipid dengan jumlah limfosit CD4 dan koinfeksi hepatitis. Hasil ini perlu diteliti lebih lanjut, sebab terdapat keterbatasan pada penelitian ini, yaitu jumlah sampel tidak memenuhi jumlah sampel minimal yang dibutuhkan untuk analisis bivariat. Walaupun konsentrasi antibodi antifosfolipid pasien HIV pada penelitian ini tinggi, namun diperkirakan kejadian trombotisnya rendah, karena koinfeksi hepatitis kronik dapat menyebabkan terjadinya sirosis hati yang nantinya menyebabkan keadaan diatesis hemoragi akibat sintesis faktor-faktor koagulasi yang tergantung vitamin K terganggu. Sementara itu, tidak ada subjek pada penelitian ini yang kerusakan hatinya sudah masuk kategori sirosis hati.

Hasil analisis uji bivariat menunjukkan terdapat hubungan antara terapi ARV dengan IgM ACA, serta IgM dan IgG anti- β_2 GP1 (rasio prevalensi kurang dari satu). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sedláček, dkk.¹⁰, yang mana pemberian terapi ARV selama 5 tahun menurunkan proporsi pasien dengan antibodi antifosfolipid pada pasien HIV sebanyak 26,7%. Terapi ARV menurunkan produksi antibodi antifosfolipid dengan cara menurunkan jumlah virus HIV dalam darah. Pada penelitian ini, sekitar 20% subjek belum mendapatkan ARV dikarenakan jumlah limfosit CD4 masih belum memenuhi

indikasi pemberian ARV atau dalam terapi intensif infeksi oportunistik sebelum memulai ARV. Setengah dari subjek dalam penelitian ini memiliki jumlah limfosit CD4 rendah, kurang dari 200 sel/ μ l. Penggunaan ARV yang teratur dapat menurunkan jumlah virus, tetapi dapat disertai dengan penurunan jumlah limfosit CD4 sementara karena efek lisis langsung limfosit yang terinfeksi virus. Selain itu, penurunan jumlah limfosit CD4 tersebut juga dapat diakibatkan oleh sitokin yang diproduksi mengaktifasi sel limfosit CD4 yang tidak terinfeksi sehingga kemudian mengalami apoptosis (*activation-induced cell death*).¹⁴

Riwayat pengguna narkoba suntik (penasun) memiliki hubungan dengan IgM anti- β_2 GP1. Peningkatan IgM anti- β_2 GP1 ini dapat terjadi akibat infeksi virus kronik dan imunostimulasi yang disebabkan oleh penggunaan narkoba suntik yang tidak bersih dan obat yang tidak steril.¹⁵ Rohmi, dkk.¹⁶ menemukan prevalensi ACA pada 38 pengguna narkoba suntik adalah 89,5%, dan 63% di antaranya dinyatakan positif terinfeksi HIV dan 52% terinfeksi virus hepatitis C.

SIMPULAN

Pada pasien dengan HIV/AIDS, proporsi IgG ACA lebih tinggi dibandingkan dengan IgM ACA dan proporsi IgM anti- β_2 GP1 lebih tinggi dari pada IgG anti- β_2 GP1.

DAFTAR PUSTAKA

- Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome*. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(1): 2–6.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019–27.
- Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Harris EN. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):545–52.
- Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):388–93.
- Gustafsson JT, Gunnarsson I, Kallberg H, Pettersson S, Zickert A, Vikerfors A, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1537–43.
- D'Cruz DP. *Antiphospholipid (Hughes) Syndrome: An Overview*. In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome*. London: Springer London; 2006. p.9–21.
- Daroca JC, Gutierrez-Cebollada J, Yazbeck H, Berges A, Rubies-Prat J. Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection? *Infection*. 1992;20(3):140–2.
- Stimmler MM, Quismorio FP, Jr., McGehee WG, Boylen T, Sharma OP. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1989;149(8):1833–5.
- Palomo I, Alarcon M, Sepulveda C, Pereira J, Espinola R, Pierangeli S. Prevalence of antiphospholipid and antiplatelet antibodies in human immunodeficiency virus (HIV)-infected Chilean patients. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(6):209–15.
- Sedláček D, Ulčová-Gallova Z, Milichovská L, Nováková P, Rokyta Z. Seven Antiphospholipid Antibodies in HIV-Positive Patients: Correlation with Clinical Course and Laboratory Findings. *Am J Reprod Immunol*. 2003;50(6):439–43.
- Galrao L, Brites C, Atta ML, Atta A, Lima I, Gonzalez F, et al. Antiphospholipid antibodies in HIV-positive patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1825–30.
- Constans J, Guerin V, Couchouron A, Seigneur M, Ryman A, Blann AD, et al. Autoantibodies directed against phospholipids or human beta 2-glycoprotein I in HIV-seropositive patients: relationship with endothelial activation and antimalonic dialdehyde antibodies. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(2):115–22.
- Guglielmone H, Vitozzi S, Elbarcha O, Fernandez E. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(5):500–4.
- Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. In: Abbas A, Lichtman A, editors. *Cellular and Molecular Immunology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.453–76.
- Maclean C, Flegg PJ, Kilpatrick DC. Anti-cardiolipin antibodies and HIV infection. *Clin Exp Immunol*. 1990;81(2):263–6.
- Rohmi S, Tambunan KL, Sukmana N, Harun S. Antibodi antikardiolipin pada penyalahguna heroin suntikan [Tesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004.
- Mulhall BP, Naselli G, Whittingham S. Anticardiolipin antibodies in homosexual men: Prevalence and lack of association with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Clin Immunol*. 1989;9(3):208–13.