



Prosiding

SEMINAR NASIONAL *BASIC SCIENCE VI*

*Sains Membangun Karakter dan Berpikir Kritis
Untuk Kesejahteraan Masyarakat*

Ambon, 07 Mei 2014

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PATTIMURA
AMBON**

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Cetakan I, Agustus 2014

Diterbitkan oleh: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura

ISBN: 978-602-97552-1-2

Deskripsi halaman sampul : Gambar yang ada pada cover adalah kumpulan benda-benda langit dengan berbagai fenomena

RESPONS IMUN SELULER DAN HUMORAL TERHADAP INFEKSI HIV

Joseph Pagaya

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura

ABSTRAK

Sistem imun terbagi menjadi dua cabang, imunitas humoral, yang merupakan fungsi protektif ditemukan pada humor dan imunitas selular, yang fungsi protektifnya berkaitan dengan sel. Orang yang terinfeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) membentuk respons humoral dan selular. Respons imun awal terhadap infeksi HIV mempunyai karakteristik ekspansi masif sel T sitotoksik CD8⁺ yang spesifik terhadap protein HIV menyebabkan terganggunya sistem alamiah dan didapat dimana yang menjadi target spesifik infeksi adalah limfosit CD4, menyebabkan lisis sel T CD4. Penyebab terpenting kurangnya sel T CD4⁺ pada orang terinfeksi HIV adalah efek sitopatik langsung. Respon imun selular dan humoral sama penting dalam pembentukan kekebalan terhadap infeksi virus, dimana tujuan utama respon imun terhadap infeksi virus HIV ialah eliminasi terhadap virus yang menginfeksi sel dan sel-sel yang mengandung virus atau tempat replikasi virus.

Kata kunci: *Humoral, seluler, HIV, limfosit CD4*

PENDAHULUAN

HIV adalah kependekan dari *Human immunodeficiency Virus*. Virus tersebut seperti namanya menyebabkan kemerosotan dalam sistem kekebalan manusia.⁶ HIV adalah virus yang menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) suatu kumpulan gejala penyakit yang disebabkan oleh menurunnya imunitas tubuh dan dapat berujung pada kematian.⁷ Sejak awal epidemik HIV, berbagai penelitian membuktikan bahwa infeksi HIV mempunyai efek secara langsung pada sistem imun, baik imunitas humoral maupun selular.⁸

Meskipun berbagai sel dapat menjadi target dari HIV, ada dua target utama infeksi HIV yaitu sistem imunitas tubuh dan sistem saraf pusat, tetapi virion HIV cenderung menyerang limfosit T. Jumlah limfosit T penting untuk menentukan progresivitas penyakit infeksi HIV ke AIDS. Limfosit T menjadi sasaran utama HIV karena memiliki reseptor CD4⁺ (sel T CD4⁺), yang merupakan pasangan ideal bagi gp120 permukaan (*surface glycoprotein 120*) pada permukaan luar HIV (*enveloped*). Molekul CD4⁺ merupakan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap HIV.^{4,19}

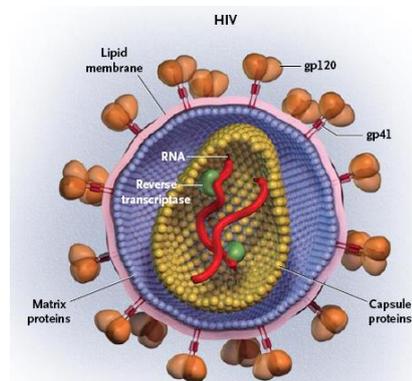
Walaupun banyak penelitian terfokus pada efek sistemik infeksi HIV namun penelitian dan literatur tentang mekanisme respon imun humoral dan seluler pada infeksi HIV masih sedikit jumlahnya, maka tulisan ini bertujuan untuk menguraikan infeksi HIV yang menginduksi respon imun humoral dan seluler.

PEMBAHASAN

Infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

HIV masuk dan menginfeksi ke dalam sel host yaitu dengan cara berikatan dengan reseptor sel CD4 dan kemudian berinteraksi baik dengan reseptor chemokine CCR5 atau dengan reseptor chemokine CXCR4).¹ Setiap sel yang terinfeksi HIV membentuk respons humoral dan selular terhadap antigen HIV. Sebagian besar individu yang terinfeksi membentuk antibodi penetral terhadap HIV, diarahkan melawan glikoprotein selubung. Namun kadar aktivitas penetral rendah, banyak antibodi anti selubung bukan merupakan penetral. Diperkirakan bahwa glikosilasi yang padat dapat menghambat pengikatan antibodi penetral dengan protein selubung. Glikoprotein selubung menunjukkan variasi sekuens yang luas. Variasi alamiah ini memungkinkan evolusi berturut-turut pada populasi resisten terhadap virus yang tidak dapat dikenali oleh antibodi penetral yang telah ada.¹³

HIV merupakan virus RNA, termasuk famili retroviridae dan genus lentivirus, virion HIV berbentuk bola dan mempunyai inti berbentuk konus, padat dengan elektron, dan dikelilingi selubung lipid yang didapat dari membran sel *host*. Inti virus mengandung (1) protein capsid mayor p24, (2) protein nukleocapsid p7/p9, (3) dua kopi genom RNA, (4) tiga enzim virus (*protease*, *reversetranscriptase*, dan *integrase*). Protein p24 adalah antigen virus yang paling banyak dideteksi dan merupakan target dari antibodi yang digunakan untuk menegakkan diagnosis infeksi HIV pada *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Inti virus dikelilingi oleh protein matriks yang dinamakan p17, yang berada di bawah selubung virion. Pada selubung terdapat dua glikoprotein, yaitu gp 120 dan gp41, yang penting untuk infeksi HIV pada sel *host* (Gambar 1).^{11,15, 17}

Gambar 1. Virion HIV.¹⁵

Pada infeksi HIV, sel yang menjadi target spesifik infeksi adalah sel limfosit CD4. Sel ini berfungsi sentral dalam sistem imun. Terdapat banyak bukti bahwa molekul CD4 adalah reseptor HIV dengan afinitas tinggi. Ini menjelaskan sifat selektif virus terhadap sel T CD4 dan sel yang mempunyai reseptor CD4 lainnya, terutama monosit/makrofag dan sel dendritik.

Tetapi perlekatan ke CD4 tidak cukup untuk menyebabkan infeksi. HIV gp120 harus juga menempel ke molekul permukaan sel (ko-reseptor) lainnya untuk dapat masuk ke dalam sel.^{11,20}

Pada mulanya sistem imun dapat mengendalikan infeksi HIV, namun dengan perjalanan dari waktu ke waktu HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel limfosit CD4, terganggunya homeostasis dan fungsi sel-sel lainnya dalam sistem imun tersebut. Hal ini akibat infeksi pada sel T CD4 serta kerusakan fungsi sel T CD4 yang masih ada. Makrofag dan sel dendritik juga merupakan target infeksi HIV. HIV memasuki tubuh melalui jaringan mukosa dan darah, dan pertama kali menginfeksi sel T dan sel dendritik serta makrofag (Gambar 2). Infeksi akan terjadi di jaringan limfoid dimana virus akan menjadi laten untuk jangka waktu panjang. Replikasi virus aktif dikaitkan dengan lebih banyak sel yang terinfeksi dan perkembangan menjadi AIDS.^{11,14,17}

Infeksi sel T dan replikasi virus yang produktif pada sel yang terinfeksi adalah mekanisme utama bagaimana HIV menyebabkan lisis sel T CD4. Hampir 100 juta partikel virus baru dihasilkan tiap hari, dan 1-2 juta sel T CD4 mati setiap hari. Pada awal perjalanan infeksi HIV, sistem imun dapat menggantikan sel T yang mati, dengan demikian tingkat kehilangan sel T CD4 tetap rendah. Hal ini akan menutupi kematian sel besar-besaran yang terjadi terutama di jaringan limfoid.⁸

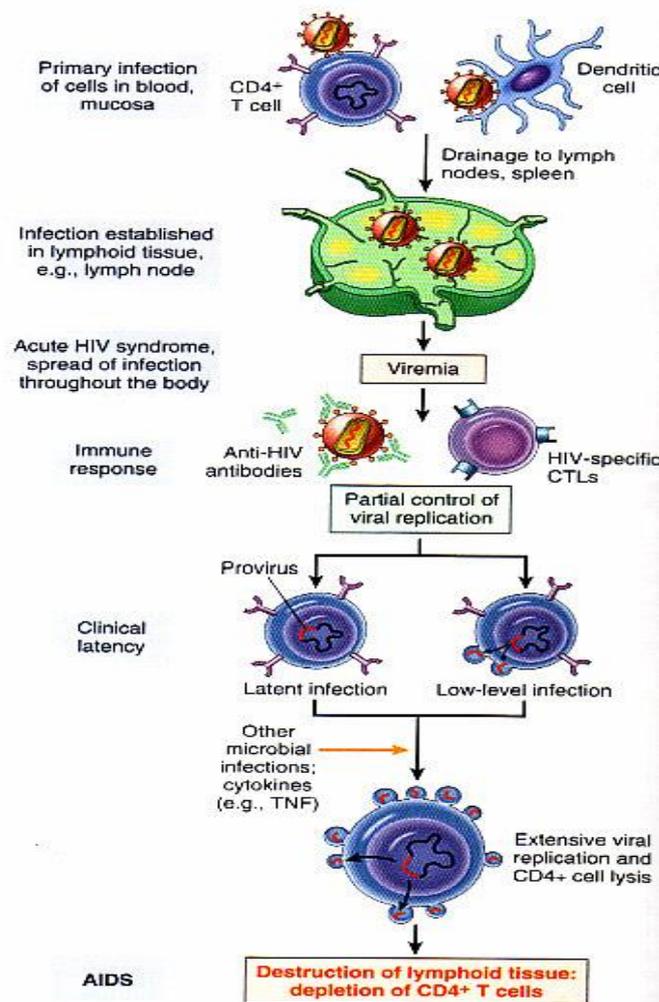
Pada tahap penyakit selanjutnya, pembentukan sel T CD4 baru tidak dapat mengimbangi kehilangan sel ini. Meskipun terjadi kehilangan sel T CD4 dari darah perifer, tetapi masih terdapat sedikit sel T terinfeksi yang masih produktif dalam sirkulasi. Sekarang dipercaya bahwa HIV dapat menyebabkan kehilangan sel T dengan beberapa cara yang tidak melibatkan efek langsung sitopatik virus (Gambar 3).^{8,10,18}

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.^{6,18,20} 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:

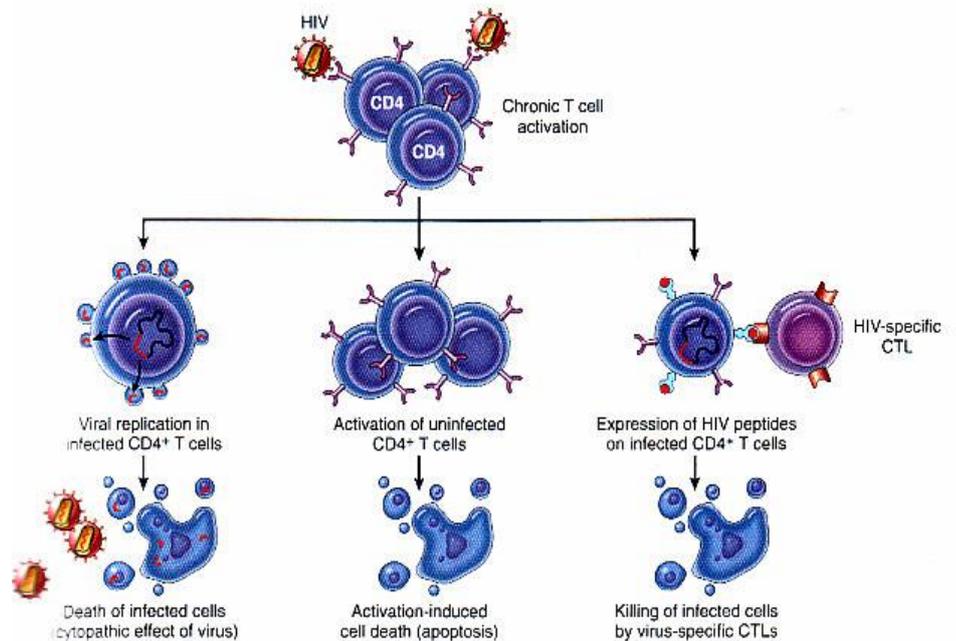
1. Pada produksi virus HIV terjadi ekspresi gp41 di membran plasma dan *budding* partikel virus, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas membran plasma dan masuknya sejumlah besar kalsium yang akan menginduksi apoptosis atau lisis osmotik akibat masuknya air. Produksi virus dapat mengganggu sintesis dan ekspresi protein dalam sel sehingga menyebabkan kematian sel.

2. DNA virus yang terdapat bebas di sitoplasma dan RNA virus dalam jumlah besar bersifat toksik terhadap sel tersebut.
3. 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 (Gambar 2).^{8,10}



Gambar 2. Infeksi HIV¹⁰

Awalnya, HIV menginfeksi sel T dan makrofag secara langsung atau dibawa ke sel-sel tersebut oleh sel Langerhans. Replikasi virus di nodus limfatik regional akan menyebabkan viremia dan penyebaran luas ke jaringan limfe. Viremia dikontrol oleh respons imun *host* dan pasien kemudian memasuki fase klinis laten. Pada fase ini terjadi kontrol terhadap replikasi virus tetapi replikasi virus pada sel T dan makrofag akan terus terjadi. Kemudian terjadi penurunan sel T CD4 secara bertahap karena infeksi produktif. Akhirnya, pasien mengalami gejala-gejala klinis (tahap AIDS).^{8,10}



Gambar 3. Mekanisme hilangnya molekul CD4 pada infeksi HIV¹⁰

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

1. 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.
2. Sel T sitotoksik yang spesifik HIV terdapat pada banyak pasien AIDS. Sel ini dapat membunuh sel T CD4⁺ yang terinfeksi HIV.
3. Antibodi terhadap protein *envelope* HIV dapat berikatan dengan sel T CD4⁺ yang terinfeksi dan menyebabkan *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC).
4. 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.
5. 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.⁵

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. 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.^{11,12,14}

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.^{18,20}

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.^{17,19}

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. 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. 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.^{4,7}

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.^{11,20}

Respons imun terhadap HIV

Pada pasien HIV terjadi respons imun humoral dan selular terhadap produk gen HIV. Respons awal terhadap infeksi HIV serupa dengan pada infeksi virus lainnya dan dapat menghancurkan sebagian besar virus di dalam darah dan sel T yang bersirkulasi. Kendati demikian, respons imun ini gagal untuk menghilangkan semua virus, dan selanjutnya infeksi HIV mengalahkan sistem imun pada sebagian besar individu.⁴

Respons imun awal terhadap infeksi HIV mempunyai karakteristik ekspansi masif sel T sitotoksik CD8⁺ yang spesifik terhadap protein HIV. Respons antibodi terhadap berbagai antigen HIV dapat dideteksi dalam 6-9 minggu setelah infeksi, namun hanya sedikit bukti yang menunjukkan bahwa antibodi mempunyai efek yang bermanfaat untuk mengontrol infeksi. Molekul HIV yang menimbulkan respons antibodi terbesar adalah glikoprotein *envelope*, sehingga terdapat titer anti-gp120 dan anti-gp41 yang tinggi pada sebagian besar pasien HIV. Antibodi *anti-envelope* merupakan inhibitor yang buruk terhadap infektivitas virus atau efek sitopatik. Terdapat antibodi netralisasi dengan titer rendah pada pasien HIV. Antibodi netralisasi ini dapat menginaktivasi HIV *in vitro*. Terdapat pula antibodi yang memperantarai ADCC. Semua antibodi ini spesifik terhadap gp120. Belum ditemukan korelasi antara titer antibodi dengan keadaan klinis.^{4,12,15,17}

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.^{19,20}

1. 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.

2. 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.
3. 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.

HIV terutama menginfeksi limfosit CD4 atau T helper (Th), sehingga dari waktu ke waktu jumlahnya akan menurun, demikian juga fungsinya akan semakin menurun. Sel Th mempunyai peranan sentral dalam mengatur sistem imunitas tubuh. Bila teraktivasi oleh antigen, sel Th akan merangsang baik respon imun seluler maupun respon imun humoral, sehingga seluruh sistem imun akan terpengaruh. Namun yang terutama sekali mengalami kerusakan adalah sistem imun seluler. Jadi akibat HIV akan terjadi gangguan jumlah maupun fungsi sel Th yang menyebabkan hampir keseluruhan respon imunitas tubuh tidak berlangsung normal.^{11,12,18}

Untuk mengatasi organisme intra seluler seperti parasit, jamur dan bakteri intraseluler yang paling diperlukan adalah respon imunitas seluler yang disebut *Cell Mediated Immunity* (CMI). Fungsi ini dilakukan oleh sel makrofag dan CTLs (*cytotoxic T Lymphocyte* atau TC), yang teraktivasi oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4. Demikian juga sel NK (*Natural Killer*), yang berfungsi membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel ganas secara direk non spesifik, disamping secara spesifik membunuh sel yang di bungkus oleh antibody melalui mekanisme *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC)¹² Mekanisme ini tidak berjalan seperti biasa akibat HIV. Sel Th : Jumlah dan fungsinya akan menurun. Pada umumnya penyakit indikator AIDS tidak terjadi sebelum jumlah CD4 mencapai 200/uL bahkan sebagian besar setelah CD4 mencapai 100/uL.^{5,8,11}

Imunitas humoral adalah imunitas dengan pembentukan antibody oleh sel plasma yang berasal dari limfosit B, sebagai akibat sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4 yang teraktivasi. Sitokin IL-2, BCGF (*B cell growth factors*) dan BCDF (*B cell differentiation factors*) akan merangsang limfosit B tumbuh dan berdiferensiasi menjadi sel Plasma. Dengan adanya antibody diharapkan akan meningkatkan daya fagositosis dan daya bunuh sel makrofag dan neutrofil melalui proses opsonisasi .⁴

KESIMPULAN

1. Pertahanan tubuh terhadap infeksi virus HIV merupakan cara pengendalian infeksi virus yang terbaik, dan merupakan satu-satunya cara pada sebagian besar infeksi virus.
2. Respon imun humoral dan selular sama penting dalam pembentukan kekebalan terhadap virus. Respon imun ini berperan penting adalah untuk:
 - a. Menetralkan antigen virus dengan berbagai cara antara lain dengan menghambat perlekatan virus pada reseptor yang terdapat pada permukaan sel, sehingga virus tidak dapat menembus membran sel atau juga dengan mengaktifkan komplemen yang menyebabkan agregasi virus sehingga mudah difagositosis
 - b. Melawan virus sitopatik yang dilepaskan dari sel yang lisis. Respon imun selular juga merupakan respon imun yang penting terutama pada infeksi virus yang nonsitopatik.
3. Tujuan utama respon imun terhadap infeksi virus HIV ialah eliminasi terhadap virus yang menginfeksi sel dan sel-sel yang mengandung virus atau tempat replikasi virus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hütter, G., Daniel Nowak, Maximilian Mossner, Susanne Ganepola, Arne Müßig, Kristina Allers, Thomas Schneider, Jörg Hofmann, Claudia Kücherer, Olga Blau, Igor W. Blau, Wolf K. Hofmann, and Eckhard Thiel. Long-Term Control of HIV by *CCR5* Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N.Engl.J.Med* 360: 7. February 2009. Diakses dari www.nejm.org. 5 Juni 2010
2. Abbas, A.K. and Andrew H. Lichtman, Cellular and Molecular Immunology, Sixth Edition. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2007. p.215-224.
4. Judarwanto W. Infeksi HIV Pada Anak. <http://www.childrenallergyclinic.wordpress.com>. Diakses tanggal 24 Mei 2010.
5. Bagian Sembilan: HIV dan Kekebalan Tubuh. <http://juicenoni.wordpress.com>. 2009. Diakses tanggal 13 Mei 2010.
6. Ana Moise, Filofteia Daniela Nedelcu, Maria Adela Toader, Steluta Mihaela Sora, Anca Tica, Denisa Elena Ferastraoar, and Ileana Constantinescu. Primary immunodeficiencies of the B Lymphocyte. *Journal of Medicine and Life* : (3),1. 2010. Diakses tanggal 8 Mei 2010.
7. Infeksi HIV. http://medicastore.com/penyakit/33/infeksi_hiv.html. Diakses tanggal 8 Mei 2010.
8. Sufiawati, I. Kadar IgA Saliva Pada Pasien Yang Terinfeksi HIV di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. 2008. FKG Unpad Bandung.
9. Hoffmann, Rockstroh, Kamps. HIV Medicine 2006. Paris: Flying Pub. 2006. p.23-94.
10. Kumar VK, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Internal ed. Philadelphia: Elsevier saunders. 2005. p.245-258.
11. Pangkawira E, Kiki M.K. Samsi. Vaksin HIV: Harapan atau Khayalan? *CDK 170*. 2009. 36:(4) p251 – 255.
12. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The Immunopathogenesis of Human Immuno-deficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-335.
13. Brooks, Geo F., Janet S. Butel and Stephen A Morse. Jawetz, Melnick, and Adelberg Medical Microbiology. McGraw-Hill Companies, Inc. 2004.

14. ZhengMingquan, Alistair J. Ramsay, Myles B. Robichaux, Karen A. Norris, Corrine Kliment, Christopher Crowe, Rekha R. Rapaka, Chad Steele, Florencia McAllister, Judd E. Shellito, Luis Marrero, Paul Schwarzenberger, Qiu Zhong, and Jay K. Kolls. CD4+ T Cell–Independent DNA Vaccination Against Opportunistic Infections. *J. of Clinical Investigation* 115 (12). 2005. Diakses dari <http://www.jci.org>. 12 Mei 2010.
15. Johnston, Margaret I. And Anthony S. Fauci. An HIV Vaccine – Challenges and Prospects. *N.Engl. J. Med.* 39: 9. 2008. Diakses dari www.nejm.org. 5 juni 2010.
16. Seeman R, Hagewald, Sztankay V, Drews J, Bizhang M, Kage A. Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Invest* 2004;8:233-237. Diakses tanggal 8 Mei 2010
17. Taylor Barbara S., Magdalena E. Sobieszky, Francine E. McCutchan, and Scott M. Hammer. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. *N.Engl.J.Med.* 358:15 www.nejm.org. 2008. Diakses tanggal 10 Mei 2010
18. Unanue Emil R. Viral Infections and Nonspecific Protection – Good or Bad ? *N.Engl.J.Med.* 357:13 www.nejm.org. 2007. Diakses tanggal 11 Mei 2010
19. Stebbing Justin, Brian Gazzard, and Daniel C. Douek. Where Does HIV Live?. *N.Engl.J.Med.* 350:18 www.nejm.org. 2004. Diakses tanggal 8 Mei 2010
20. Jiang Hong and Leonard Chess. Regulation of Immune Response by T Cells. *N.Engl.J.Med.* 354:11 www.nejm.org. 2006. Diakses tanggal 8 Mei 2010
21. Sunarto. Infeksi Human Immunodeficiency Virus pada Anak, Aspek-Aspek Khusus. *Berkala Ilmu Kedokteran* Vol. 30 (3) 1999.