

## Perbandingan Kadar C-Reactive Protein Kuantitatif dengan Hasil Deteksi Antigen *Cryptococcus neoformans* pada Penderita *Human Immunodeficiency Virus*

Maenaka Smaratunga Hendrajaya,<sup>1</sup> Agnes Rengga Indrati,<sup>1</sup> Ahmad Rizal Ganiem<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Patologi Klinik, Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

Infeksi *Cryptococcus neoformans* merupakan salah satu infeksi oportunistik pada penderita HIV yang dapat menyebabkan meningitis kriptokokus dan dapat dideteksi secara dini melalui antigen yang terdapat pada kapsul polisakarida. Ketersediaan pemeriksaan antigen ini sangat terbatas sehingga dibutuhkan parameter lain untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadi meningitis kriptokokus. Parameter tersebut adalah *C-reactive protein* (CRP). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar CRP kuantitatif dengan hasil deteksi antigen *C. neoformans* pada penderita infeksi HIV. Serum diambil dari penderita HIV di klinik Teratai RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang baru pertama kali terdeteksi, CD4+ <100 sel/mm<sup>3</sup>, belum diterapi, serta tidak didiagnosis meningitis kriptokokus. Dilakukan deteksi antigen menggunakan *Cryptococcal antigen latex agglutination system* (Meridian Diagnostics) dan pemeriksaan CRP kuantitatif. Desain penelitian analitik komparatif dengan analisis statistik menggunakan *statistical product and service solutions* (SPSS) ver. 13, Uji Mann-Whitney U, dan dilakukan perhitungan sensitivitas dan spesifisitas serta penentuan *cut-off* CRP kuantitatif dengan kurva ROC. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan bermakna kadar CRP kuantitatif pada hasil CALAS positif dengan negatif. Kadar CRP pada CALAS positif lebih tinggi dibandingkan dengan CALAS negatif ( $p < 0,05$ ). Dari kurva ROC didapatkan sensitivitas 84,3% dan spesifisitas 42,4%, serta *cut-off* CRP >5,8197 mg/dL. Dari 14 sampel dengan CALAS positif, 12 (85,7 %) dengan CRP >5,8197 mg/dL dan 2 (14,3%) dengan CRP ≤5,8197 mg/dL. Simpulan, CRP kuantitatif dapat dipertimbangkan sebagai salah satu parameter untuk mendeteksi secara dini kemungkinan meningitis kriptokokus pada pasien HIV dengan menyingkirkan kemungkinan lain yang dapat mengakibatkan peningkatan CRP.

**Kata kunci:** *Cryptococcal antigen latex agglutination system*, *C-reactive protein*, meningitis kriptokokus

## Comparison of Quantitative C-Reactive Protein Concentration and *Cryptococcus neoformans* Antigen Detection Results in Human Immunodeficiency Virus Patients

### Abstract

*Cryptococcus neoformans* infection is one of the opportunistic infections in HIV patients, it caused cryptococcal meningitis, which can be detected earlier using the antigen contained in the polysaccharide capsule. The availability of this antigen test is very limited that other parameter are needed for early detection of cryptococcal meningitis. That parameter is C-reactive protein (CRP). The aim of this study was to compare the levels of quantitative CRP with the *C. neoformans* antigen detection in HIV patients. This was a comparative analytical study design using serum taken from HIV patients who came to the Teratai Clinic RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. The inclusion criteria was subject on their first detection having CD4 + <100 cells/mm<sup>3</sup>, have never been treated before and was not diagnosed with cryptococcal meningitis. Cryptococcal antigen detection using antigen latex agglutination system (Meridian Diagnostics) and quantitative CRP examination was performed. Data analysis used statistical analysis statistical product and service solution (SPSS) ver. 13 to calculate sensitivity and specificity and the determination of CRP cut-off by ROC curve. Results showed that there was significant differences in the levels of quantitative CRP from positive and negative CALAS results. CRP levels in CALAS positive results was higher than negative result ( $p < 0,05$ ). From ROC curve, the CRP had 84.3% sensitivity and 42.4% specificity, and the cut-off was >5.8197 mg/dL. Of 14 samples with positive CALAS result, 12 (85.7%) had CRP >5.8197 mg/dL and 2 (14.3%) with CRP ≤5.8197 mg/dL. In conclusion, quantitative CRP could be considered as a parameter for early detection of cryptococcal meningitis in HIV patients, by eliminating the possibilities that can lead to increased level of CRP.

**Key words:** C-reactive protein, *Cryptococcal antigen latex agglutination system*, cryptococcal meningitis

Korespondensi: Maenaka Smaratunga, dr., Departemen/UPF Patologi Klinik FK Unpad/RSUP Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur no. 38 Bandung, e-mail: menamenot@yahoo.com

## Pendahuluan

*Human immunodeficiency virus*/HIV adalah golongan *retrovirus* yang berpotensi menyerang sel-sel pada sistem kekebalan tubuh manusia. Target utama HIV itu adalah limfosit sel T CD4<sup>+</sup> dan bilamana sudah terinfeksi maka jumlahnya akan semakin menurun, sehingga mengganggu sistem kekebalan tubuh manusia. Infeksi jamur *Cryptococcus neoformans* merupakan salah satu infeksi oportunistik yang banyak terjadi pada penderita infeksi HIV dengan jumlah limfosit sel T CD4<sup>+</sup> <100 sel/mm<sup>3</sup>. Infeksi *Cryptococcus neoformans* dapat menyebabkan meningitis kriptokokus. *Cryptococcus neoformans* masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan, kemudian secara cepat akan menginfeksi susunan saraf pusat.<sup>1-3</sup>

Di beberapa negara dengan jumlah infeksi HIV yang tinggi dilaporkan 15–40% pasien yang terinfeksi HIV mengalami infeksi oportunistik kriptokokus. Angka kejadian atau insidensi meningitis kriptokokus di seluruh dunia hampir mencapai 1 (satu) juta kasus setiap tahunnya dan lebih dari setengah kasus dapat menyebabkan kematian. Di Klinik Teratai RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung ditemukan sebanyak 25% dari 185 pasien dengan meningitis merupakan pasien HIV dan sepertiga dari populasi tersebut menderita meningitis kriptokokus.<sup>4,5</sup>

Infeksi *Cryptococcus neoformans* itu dapat dideteksi secara dini berdasarkan antigen yang terdapat pada kapsul polisakarida *Cryptococcus neoformans*. Pemeriksaan antigen *Cryptococcus* tersebut dilakukan dengan metode aglutinasi lateks. Pemeriksaan mempergunakan metode ini mempunyai spesifisitas dan juga sensitivitas lebih dari 95%, selain itu kelebihan pemeriksaan ini adalah sampel yang dipergunakan dapat memakai serum, sehingga lebih mudah dan memiliki risiko lebih kecil dalam pengambilan serum jika dibandingkan dengan pemeriksaan menggunakan cairan serebrospinal.<sup>6,7</sup>

Bilamana ketersediaan sarana pemeriksaan antigen *Cryptococcus* tersebut sangat terbatas, sehingga sangat dibutuhkan parameter lain yang dapat digunakan untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadinya meningitis kriptokokus pada penderita HIV. *C-reactive protein* (CRP) adalah suatu reaktan fase akut yang merupakan penanda nonspesifik yang merespons suatu keadaan inflamasi sistemik. *C-reactive protein* disintesis oleh hepar dalam upaya merespons stimulus dari sitokin inflamasi yang bersirkulasi,

sehingga dipakai sebagai penanda sistemik dan kerusakan jaringan lunak yang terutama disebabkan oleh inflamasi. Peningkatan CRP dapat terjadi pada keadaan inflamasi akibat suatu infeksi, baik akibat bakteri, jamur maupun protozoa.<sup>8,9</sup>

*C-reactive protein* dianalisis/diperiksa pada penelitian sebagai penanda inflamasi bermacam-macam penyakit infeksi, juga penyakit gangguan kardiovaskular, meningitis, obesitas, diabetes, kehamilan, preeklamsi, dan sepsis. Ketersediaan untuk pemeriksaan antigen *Cryptococcus* sangat terbatas, sehingga diharapkan CRP kuantitatif dapat menjadi parameter lain untuk mendeteksi secara dini terjadinya meningitis kriptokokus. Penelitian ini bertujuan untuk dapat mengetahui perbandingan kadar CRP kuantitatif dengan hasil deteksi antigen *Cryptococcus neoformans* pada penderita infeksi HIV.

## Metode

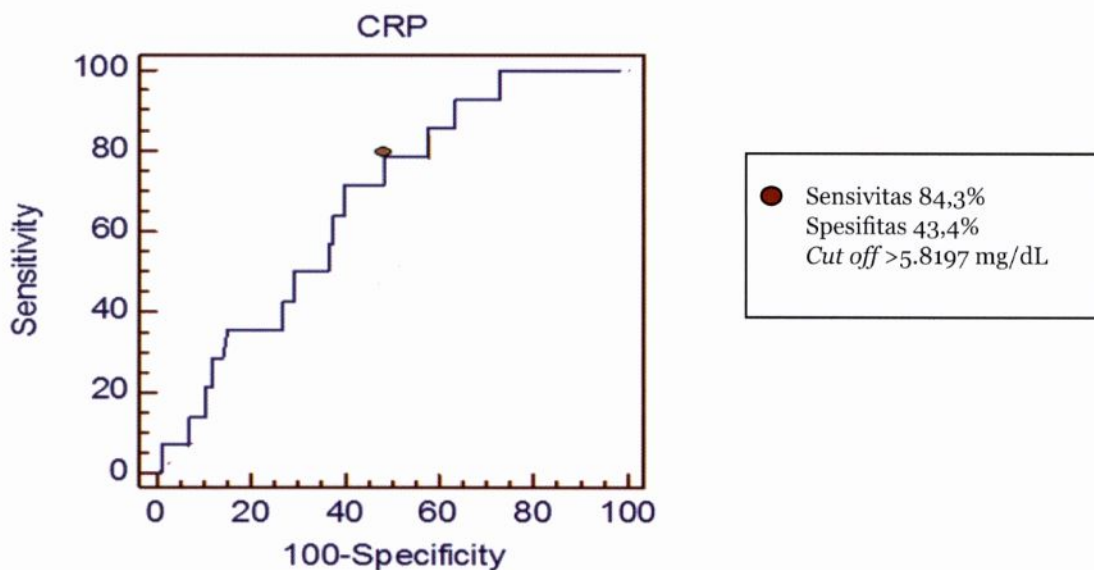
Bahan penelitian ini merupakan serum dari penderita HIV yang berobat jalan di Klinik Teratai RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang baru pertama kali terdeteksi, mempunyai jumlah CD4<sup>+</sup> <100 sel/mm<sup>3</sup>, dan belum pernah diterapi dengan ARV, serta tidak didiagnosis meningitis kriptokokus. Dari serum penderita dilakukan pemeriksaan untuk deteksi antigen *C. neoformans* dengan menggunakan *Cryptococcal antigen latex agglutination system* (CALAS) Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio, USA. Prinsip pemeriksaan CALAS, adalah partikel lateks yang dilapisi oleh *anti-cryptococcal globulin (detection latex)* akan bereaksi dengan antigen yang terdapat pada kapsul polisakarida sehingga terjadi aglutinasi yang dapat dilihat secara kasat mata. Hasil positif didapat jika spesimen penderita menunjukkan hasil positif dengan derajat +2 atau lebih.

Dari serum penderita kemudian dilakukan pemeriksaan CRP kuantitatif dengan memakai alat otomatis Cobas C311. Pemeriksaan CRP ini dilakukan menggunakan metode nefelometri dan aglutinasi lateks dengan nilai normal <5 mg/L.

Desain penelitian adalah analitik komparatif, analisis statistiknya mempergunakan *statistical product and service* (SPSS) ver. 13. Variabel dibandingkan dengan menggunakan Uji Mann-Whitney U dan signifikan secara statistik adalah bila  $p < 0,05$ . Dilakukan perhitungan sensitivitas dan spesifisitas serta penentuan *cut-off* CRP

**Tabel 1 Perbandingan Kadar CRP pada Penderita dengan CALAS Positif dan Negatif**

Kadar CRP	CALAS		Z m-w	Nilai p
	Positif (n=14)	Negatif (n=85)		
Mean (SD)	65,2 (110,1)	33,5 (65,6)	2,064	0,039
Median	20	9,72		
Rentang	2,26–424	0,19–442		



kuantitatif dengan menggunakan kurva ROC.

### Hasil

Dari 99 serum penderita HIV setelah dilakukan pemeriksaan CALAS ternyata hanya didapatkan 14 hasil positif dan 85 hasil negatif. Pemeriksaan CRP kuantitatif kemudian dilakukan terhadap masing-masing serum tersebut. Hasil penelitian memperlihatkan perbedaan bermakna kadar CRP kuantitatif antara hasil CALAS positif dan negatif. Kadar CRP kuantitatif pada penderita dengan CALAS positif lebih tinggi dibandingkan penderita dengan CALAS negatif ( $p < 0,05$ ).

Penentuan sensitivitas dan spesifisitas CRP kuantitatif dilakukan dengan menggunakan kurva ROC.

Dari hasil perhitungan didapatkan bahwa sensitivitasnya 84,3% dan spesifisitas 42,4%, serta *cut-off* nilai CRP >5,8197 mg/dL. Dengan *cut-off* CRP tersebut didapatkan pada penderita dengan hasil CALAS positif, 12 dari 14 sampel dengan CRP >5,8197 mg/dL dan 2 dari 14 sampel dengan CRP ≤5,8197 mg/dL, sedangkan penderita dengan hasil CALAS negatif, 49 sampel (58%) dengan CRP >5,8197 mg/dL dan 36 sampel (42%) dengan CRP ≤ 5,8197 mg/dL.

**Tabel 2 Perbandingan Jumlah Pemeriksaan dengan *Cut-off* CRP >5,8197 mg/dL**

			CALAS	
			Positif	Negatif
CRP	> 5,8197 mg/dL	Jumlah	12	49
kuantitatif	≤ 5,8197 mg/dL	Jumlah	2	36
		Jumlah	14	85

## Pembahasan

Pada penelitian ini, telah dilakukan pemeriksaan deteksi antigen *C. neoformans* dan kadar CRP kuantitatif pada penderita yang didiagnosis infeksi HIV untuk pertama kalinya dan belum diberikan terapi ARV. Hasil penelitian ini menunjukkan perbandingan antara kadar CRP kuantitatif dan hasil CALAS tersebut. Analisis statistik dengan mempergunakan Uji Mann-Whitney U, menunjukkan perbedaan bermakna antara kadar CRP kuantitatif pada penderita CALAS positif dengan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita CALAS negatif. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Lau dkk.,<sup>10</sup> menyatakan bahwa kadar CRP berhubungan dengan progresivitas dari penyakit HIV.

Pada Gambar 1, kurva ROC menunjukkan bahwa CRP kuantitatif dengan *cut-off* >5,8197 mg/dL memiliki sensitivitas yang cukup baik yaitu 84,3% tetapi memiliki spesifisitas yang rendah yaitu 42,4%. Penurunan jumlah limfosit sel T CD4<sup>+</sup> dapat menyebabkan peningkatan infeksi oportunistik. Keadaan ini menimbulkan suatu keadaan inflamasi akut dan pelepasan dari CRP. Penderita HIV dengan infeksi oportunistik dikatakan memiliki peningkatan kadar CRP yang tidak terlalu tinggi jika dibandingkan dengan penderita infeksi bakteri pada umumnya. Dalam penggunaan CRP kuantitatif sebagai parameter untuk mendeteksi dini meningitis kriptokokus semua keadaan yang dapat mengakibatkan peningkatan CRP harus disingkirkan terlebih dahulu. Levay dan Gryffenberg<sup>14</sup> menemukan bahwa pada 204 penderita yang telah didiagnosis meningitis kriptokokus di Afrika Selatan, 132 di antaranya memiliki kadar CRP yang meningkat dengan sensitivitas 64,71%. Walaupun demikian mereka menyatakan penggunaan CRP bukan parameter yang baik sebagai pendeteksi dini pada penderita yang mungkin terdiagnosis meningitis kriptokokus.<sup>11-14</sup>

Sebagai simpulan hasil penelitian ini, kadar CRP kuantitatif dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai salah satu parameter untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadinya meningitis kriptokokus pada pasien dengan infeksi HIV. Pemeriksaan ini dapat dilakukan jika tidak terdapat sarana pemeriksaan deteksi antigen *Cryptococcus neoformans* di sarana laboratorium yang ada, dengan menyingkirkan kemungkinan lain yang dapat mengakibatkan

peningkatan CRP.

## Daftar Pustaka

1. Tizard IR, penyunting. Immunology: an introduction. Philadelphia, USA: Saunders College Publishing; 1995.
2. Page KR, Chaisson R, Sande M. Cryptococcus and other fungal infections in HIV-infected patients. Global HIV/AIDS medicine. WB Saunders Elsevier; 2008. hlm. 375-91.
3. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Albireer AM, Kambugu A, dkk. Cost-effectiveness of serum Cryptococcal antigen screening to prevent death among HIV-infected persons with a CD4+ cell count 100 Cells/mL who start HIV therapy in resource-limited settings. Clin Infect Dis. 2010;51(4): 448-55.
4. Jarvis JN, Harrison TS, Govender N, Lawn SD, Longley N, Bicanic T, dkk. Routine cryptococcal antigen screening for HIV-infected patients with low CD4+ T-lymphocyte counts – time to implement in South Africa?. SAMJ. 2011;101(4):448-55.
5. Ganiem AR, Parwati I, Wicaksana R, Van der Zanden, Van de Beek, Strum P, dkk. The effect of HIV infections on adults meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. AIDS. 2009;23(17):2309-16.
6. Micol R, Olivier L, Borann S, Didier L. Prevalence, determinant, of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;5:555-9.
7. Cachay E, Caperna J, Sitapati AM, Jafari A, Kandel S, Mathews WC. Utility of clinical assessment, imaging, and cryptococcal antigen to predict AIDS-related complicated forms of cryptococcal meningitis. AIDS Research Ther. 2010;7(29):doi:10.1186/1742-6405-7-29.
8. Johnson AM. Amino acids, peptides, and protein. Dalam: Burtis CA, Ashwood ER, Brunz DE, penyunting. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostic. Edisi ke-4. USA: Elsevier Saunders; 2006. hlm. 533-98.
9. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker for sepsis. Intens Care Med. 2002; 28:235-42.
10. Lau B, Sharret R, Kingsley LA, Post W, Pallela FJ, Visscher B, dkk. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus

- Disease progression. Arch Intern Med. 2006;166:64-70.
11. Levay PF, Gryffenberg H. Do normal C-reactive protein level exclude the diagnosis of cryptococcal meningitis? SA Farm Pract. 2006;48(2):14.
  12. Ramadhevi V, Chand KK, Bai M, Sravya E. Evaluation C-RP level as prognostic indicator of opportunistic infections of AIDS patients and correlation with CD4 count-a study. IJPBS. 2012;2(1):32-6.
  13. Grutzmeier S, Sandstrom E. C-reactive protein levels in HIV complicated by opportunistic infections and infections with common bacterial pathogens. Scand J Infect Dis. 1999;31(3):229-34.
  14. Reeves G. C-reactive protein: abnormal laboratory result. Australian Prescriber. 2007;30:74-6.