

TIDAK TERDAPAT PERBEDAAN YANG BERMAKNA ANTARA NILAI ABSOLUT *CLUSTER DIFFERENTIATION* 4 DAN PERSENTASE *CLUSTER DIFFERENTIATION* 4 IBU HAMIL TERINFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* PADA TRIMESTER II DAN III

Evert Solomon Pangkahila, Ketut Suwiyoga, Putu Doster Mahayasa
*Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*

ABSTRAK

Nilai absolut *cluster differentiation* 4 (CD4) diduga dipengaruhi oleh tingkat hemodilusi yang berbeda pada tiap trimester, sedangkan nilai persentase CD4 diduga tidak dipengaruhi oleh tingkat hemodilusi. Oleh karena itu penelitian mengenai perbandingan antara nilai absolut CD4 dan persentase CD4 pada trimester yang berbeda pada kehamilan dengan HIV penting untuk dilakukan untuk melihat variasi nilai hitung CD4 (absolut dan persentase). Untuk membuktikan pengaruh kehamilan terhadap variasi nilai hitung absolut CD4 dan persentase CD4 pada kehamilan dengan HIV trimester II dan III, penelitian observasional dengan menggunakan rancangan studi kohort dilakukan untuk melihat bagaimana variasi nilai absolut CD4 dibandingkan persentase CD4 pada wanita hamil dengan HIV trimester II dan III. Penelitian dilaksanakan selama dua tahun dimulai dari Oktober 2011 sampai Oktober 2013. Dua puluh sampel penelitian dianalisis secara statistik. Hasil uji t menunjukkan nilai $P > 0.05$ pada nilai absolut CD4 maupun persentase CD4. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai absolut CD4 dan persentase CD4 tidak mengalami fluktuasi yang bermakna selama trimester II dan III pada kehamilan dengan HIV. Nilai absolut CD4 merupakan metode yang dapat dipercaya dalam menilai status imun ibu hamil dengan HIV, tanpa perlu melakukan pemeriksaan persentase CD4. Nilai persentase CD4 dapat dipertimbangkan dalam menilai status imun ibu hamil dengan HIV apabila terdapat faktor lain selain kehamilan yang dapat memengaruhi nilai absolut CD4. [MEDICINA 2015;46:162-5].

Kata kunci : CD4 (absolut dan persentase), HIV, wanita hamil trimester II dan III

THERE WAS NO SIGNIFICANT DIFFERENCE BETWEEN ABSOLUTE *CLUSTER DIFFERENTIATION* 4 AND PERCENTAGE OF *CLUSTER DIFFERENTIATION* 4 IN PREGNANT WOMAN WITH *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* INFECTION AT SECOND AND THIRD TRIMESTER

Evert Solomon Pangkahila, Ketut Suwiyoga, Putu Doster Mahayasa
*Department of Obstetric and Gynecology Udayana University Medical School/
Sanglah Hospital Denpasar Bali*

ABSTRACT

Absolute cluster differentiation 4 (CD4) count is suspected to be influenced by the degree of hemodilution which is different in each trimester of pregnancy, while percentage of CD4 is thought not to be under significant influence of hemodilution. Thus, a study about the comparison between absolute CD4 and percentage of CD4 at different trimester (2nd and 3rd trimester) of pregnancy with HIV infection, are important to evaluate the variation of CD4 (absolute and percentage). To prove the influence of pregnancy to the variation of absolute CD4 count and percentage of CD4 in pregnancy with HIV infection at 2nd and 3rd trimester, an observational study using cohort design was conducted to evaluate the variation of absolute CD4 and percentage of CD4 in pregnant woman with HIV infection at 2nd and 3rd trimester. This study was held from October 2011 until October 2013. Twenty sample were statistically analyzed. T-paired test showed that the P value > 0.05 in both CD4 count. It means that there was no significant difference in mean of CD4, either absolute or percentage in 2nd and 3rd trimester. The result showed that the absolute and percentage of CD4 did not fluctuate significantly during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy. Absolute CD4 count is a valid method to assess the immune status of pregnant woman with HIV, and its not necessary to count the percentage of CD4. Percentage of CD4 probably should be considered if there are any other factors beside the pregnancy itself that can interfere with the absolute CD4 count. [MEDICINA 2015;46:162-5].

Keywords: CD4 (absolute and percentage), HIV, pregnant woman at 2nd and 3rd trimester

PENDAHULUAN

Belakangan ini infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV) telah menjadi pandemi dunia. Pada akhir 2011, jumlah kasus yang tercatat adalah 34 juta kasus. Jumlah ini merupakan peningkatan yang signifikan jika dibandingkan dengan jumlah kasus HIV pada tahun 1990, yaitu 8 juta kasus.¹ Di Indonesia pada 2009, terdapat 186.000 orang usia 15-49 tahun yang terinfeksi HIV.²

Nilai Absolut CD4 merupakan metode yang paling luas digunakan dalam menilai status imun orang dengan HIV, termasuk wanita hamil.³ Nilai absolut CD4 merupakan jumlah total CD4 dalam sirkulasi, dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti variasi diurnal dan hemodilusi, seperti pada kehamilan.⁴ Berdasarkan hal ini, nilai absolut CD4 diduga tidak akurat dalam menilai status imun ibu hamil dengan HIV. Berbeda halnya dengan nilai absolut CD4, persentase CD4 diduga lebih stabil dan tidak dipengaruhi oleh hemodilusi. Persentase CD4 merupakan faktor independen dalam memprediksi risiko pertumbuhan janin terhambat (PJT) pada kehamilan dengan HIV. Nilai absolut CD4 gagal menunjukkan korelasi ini, dan pengaruh hemodilusi diduga berperan pada hal ini.⁵ Ekouevie, dkk⁶ mendapatkan perbedaan yang bermakna antara nilai absolut CD4 selama kehamilan dan post-partum. Perbedaan ini tidak ditemukan pada persentase CD4. Tuomala, dkk⁷ menemukan hasil yang berbeda, terdapat peningkatan pada nilai absolut CD4 selama kehamilan dan penurunan pada masa post-partum.

Pada kehamilan, secara fisiologis terjadi hemodilusi dan dapat mencapai 40 sampai 50% dan disertai dengan perubahan nilai leukosit. Nilai absolut CD4 akan dipengaruhi oleh hemodilusi,

namun tidak pada persentase CD4.⁴

Poliklinik *prevention of mother to child transmission* (PMTCT) pada Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah sejak tahun 2000, secara aktif terlibat pada manajemen kehamilan dengan HIV, dan nilai absolut CD4 digunakan sebagai parameter acuan dalam menilai status imun ibu hamil dengan HIV. Penilaian status CD4 sangat penting pada kehamilan dengan HIV untuk memprediksi komplikasi pada bayi. Karena nilai absolut CD4 diduga dipengaruhi oleh hemodilusi yang berbeda pada tiap trimester dalam kehamilan, sedangkan persentase CD4 tidak dipengaruhi oleh hemodilusi. Maka dari itu, penelitian mengenai perbandingan nilai absolut CD4 dan persentase CD4 trimester II dan III pada kehamilan dengan HIV, penting untuk dilakukan untuk menilai variasi CD4 (absolut dan persentase).

BAHAN DAN METODE

Studi kohort dilakukan pada 20 wanita hamil dengan HIV pada trimester II dan III (Oktober 2011 sampai Oktober 2013). Pemeriksaan nilai absolut CD4 dan persentase CD4 pada subjek yang sama dilakukan sebanyak 2 kali yaitu pada trimester II dan III.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah wanita hamil dengan HIV pada trimester II dan III, setuju untuk ANC secara teratur di RSUP Sanglah, setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dan telah mendapatkan terapi *anti retroviral* (ARV) paling tidak selama 4 minggu. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah BMI < 18,5, menderita luka bakar, menjalani operasi splenektomi, kelainan hati, dan infeksi oportunistik. Pengukuran nilai absolut CD4 dan persentase CD4 dilakukan di laboratorium Prodia dengan menggunakan teknik *flowcytometry*.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah variasi nilai absolut dan persentase CD4, sedangkan variabel bebas adalah kehamilan dengan HIV. Variabel terkontrol adalah variasi diurnal, splenektomi, penyakit hati, luka bakar, malnutrisi, dan infeksi oportunistik. Untuk mengontrol variasi diurnal semua sampel penelitian diambil pada pukul 11.00 sampai 12.00 WITA. Stres psikologis dianggap sebagai variabel pengganggu, karena dapat memengaruhi nilai CD4 namun tidak dapat dikontrol dalam penelitian ini. Hasil dianalisis secara statistik menggunakan Shapiro Wilk untuk uji normalitas dan *t test* untuk menilai variasi CD4.

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, berdasarkan keterangan kelaikan etik nomor 635/Skrt/IX/2011.

HASIL

Dua puluh sampel penelitian dilakukan analisis. Uji normalitas menggunakan Shapiro Wilk menunjukkan bahwa data absolut CD4 dan persentase CD4 terdistribusi normal ($P > 0,05$). Data dari karakteristik sampel disajikan pada **Tabel 1**.

Data pada **Tabel 1** menunjukkan karakteristik sampel penelitian berdasarkan rerata usia, umur kehamilan trimester II dan III serta BMI. Rerata usia sampel adalah 27,50 (SB 5,11) tahun. Simpang baku yang tidak terpaut jauh pada umur kehamilan baik trimester II dan trimester III, menunjukkan karakteristik umur kehamilan yang tidak terlalu bervariasi. Demikian juga halnya untuk BMI, dengan rerata 20,53 (SB 1,30) Kg/m². Dengan simpang baku yang tidak terlalu luas, diharapkan dapat mengurangi bias dalam penelitian ini.

Data pada **Tabel 2**

Tabel 1. Karakteristik subjek berdasarkan umur, usia kehamilan pada trimester II dan III, dan BMI

Variabel	Rerata(SB)	Range
Umur (thn)	27,50 (5,11)	18 sampai 37
Umur kehamilan trimester II (mgg)	23,20(2,29)	20 sampai 27
Umur kehamilan trimester III (mgg)	32,80 (1,40)	31 sampai 35
BMI	20,53 (1,30)	18,7 sampai 22,5

Tabel 2. Perbandingan nilai absolut CD4 dan persentase CD4 pada kehamilan dengan HIV pada trimester II dan III

Variabel	Umur kehamilan		IK 95%	P
	Trimester II	Trimester III		
Absolut CD4 (sel/mm ³), rerata (SB)	309,80 (144,53)	355,10 (158,35)	-106 sampai 15,4	0,135
Persentase CD4 (%), rerata (SB)	20,95 (9,63)	23,20 (10,33)	-5,0 sampai 0,5	0,105

menunjukkan bahwa dengan uji t, nilai P adalah >0,05 pada kedua nilai CD4 (absolut dan presentase). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada absolut CD4 dan persentase CD4 pada kehamilan dengan HIV pada trimester II dan trimester III.

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dalam kehamilan dengan HIV pada trimester II dan trimester III, nilai absolut CD4 tidak berbeda secara signifikan. Dapat disimpulkan bahwa hemodilusi yang terjadi pada trimester II dan trimester III tidak mempunyai pengaruh yang signifikan pada nilai CD4, baik absolut maupun persentase. Ekouevi, dkk⁶ menemukan bahwa dengan menghitung nilai absolut CD4, jumlah orang yang memerlukan *highly active anti retroviral therapy* (HAART) menurut kriteria *World Health Organization* (WHO) berbeda antara pre dan post-partum. Perbedaan ini tidak ditemukan bila menggunakan persentase CD4 sebagai

parameter. Ekwempu, dkk⁸ menemukan bahwa kehamilan dapat menyebabkan penurunan nilai absolut CD4 dengan atau tanpa infeksi HIV pada trimester yang berbeda.

Setelah dilakukan kontrol terhadap variabel pengganggu (luka bakar, splenektomi, malnutrisi, gangguan hepar, variasi diurnal) penelitian ini tidak menemukan pengaruh yang signifikan antara kehamilan dengan perubahan nilai absolut CD4. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Birgit dkk⁹ yang menyatakan kehamilan dan menopause tidak mempunyai perbedaan yang signifikan pada nilai absolut CD4. Tuomala dkk⁷ menemukan bahwa selama kehamilan nilai absolut CD4 meningkat 2,76 sel/minggu. Beberapa hasil penelitian menunjukkan hasil yang berbeda, kemungkinan disebabkan karena masih ada pengaruh variabel pengganggu yang tidak dilakukan kontrol, terutama pada variasi diurnal. Kemungkinan masih ada beberapa faktor lain yang memengaruhi fluktuasi nilai

absolut CD4 yang belum diketahui. Pada penelitian ini telah dilakukan kontrol terhadap beberapa pengaruh variabel pengganggu, sehingga sedapat mungkin hanya pengaruh kehamilan saja yang dinilai dalam penelitian ini.

Untuk menilai sistem imun pada pasien HIV, Hulgán, dkk¹⁰ menemukan, persentase CD4 merupakan prediktor yang lebih baik untuk menilai progresifitas infeksi HIV pada pasien dengan nilai absolut >350 sel/mm³ dan persentase CD4 juga parameter yang lebih baik untuk memulai terapi ARV.¹¹ Dalam menentukan risiko penyakit yang terkait HIV, persentase CD4 juga merupakan prediktor yang lebih baik dibandingkan absolut CD4 dan rasio CD4/CD8.¹² Hoffman, dkk¹³ menemukan bahwa nilai absolut CD4 lebih superior dalam menentukan status imun orang dengan HIV, terutama orang dengan nilai absolut <200 sel/mm³. Untuk menentukan risiko infeksi oportunistik Gebo, dkk¹⁴ menemukan bahwa nilai absolut CD4 lebih superior dibandingkan dengan persentase CD4. Penyakit fibrosis hati dapat menyebabkan diskordansi dari perhitungan nilai absolut CD4, dalam keadaan ini maka dalam menilai status imun penderita HIV patut dipertimbangkan pemeriksaan persentase CD4.¹⁵ Analisis statistik pada persentase CD4 pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara persentase CD4 pada trimester II dan trimester III pada kehamilan dengan infeksi HIV.

Terlepas dari beberapa studi yang menunjukkan hasil bervariasi mengenai nilai absolut dan persentase CD4, hingga saat ini WHO tetap merekomendasikan penggunaan nilai absolut CD4 dalam menentukan status imun ibu hamil dengan infeksi HIV, sambil melihat perkembangan dari studi selanjutnya.^{3,16}

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kehamilan tidak mempunyai pengaruh yang signifikan pada nilai absolut dan persentase CD4.

DAFTAR PUSTAKA

- Worldwide HIV and AIDS statistics. Global HIV and AIDS estimates. [serial online] 2012 [diakses 21 Maret 2013]. Diunduh dari:URL:http://www.avert.org/aids-statistics.htm.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia. [serial online] 2011 [diakses 23 Februari 2011]. Diunduh dari:URL: http://spiritia.or.id/Stats/StatCurr.pdf
- World Health Organization (WHO). Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing hiv infection in infants: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Switzerland; 2006.
- Ross B, Hoffmann CJ. Pregnancy and perinatal transmission. John Hopkins POCIT center. [serial online] 2009 [diakses 21 Maret 2011]. Diunduh dari: URL:http://www.hopkinsaids.edu/management/antiretroviral_therapy/full_pregnancy_and_perinatal_transmission.html
- Caihol J, Jourdain G, Coeur SL, Traisathit P, Boonrod K, Prommas S, dkk. Association of Low CD4 Cell Count and Intrauterine Growth Retardation in Thailand. (JAIDS) Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2009; 50(4):409-13.
- Ekouevi DK, Inwoley A, Tonwe-Gold B, Danel C, Becquet R, Viho I, dkk. Variation of CD4 count and percentage during pregnancy and after delivery: implications for HAART initiation in resource-limited settings. AIDS Res Hum Retroviruses. 2007;23(12):1469-74.
- Tuomala RE, Kalish LA, Zorilla C, Fox H, Shearer W, Landay A, dkk. Changes in total, CD4+, and CD8+ lymphocytes during pregnancy and 1 year postpartum in human immunodeficiency virus-infected women. The Women and Infants Transmission Study. Obstet Gynecol.1997;89(6):967-74.
- Ekwempu AI, Ekwempu CC, Ikeh E, Olabode A, Agaba E. Comparison of CD4 Cell Counts in Pregnant HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Nigerian Women. Lab Medicine Summer. 2012;43(5):168-71.
- Birgit HB, Van Benthema, Vernazzab P, Coutinho RA, Prinsa M. The Impact of Pregnancy and Menopause on CD4 Cell Counts. J Acquir Immune Defic Syndrome. 2005;16(6):919-24.
- Hulgan T, Raffanti S, Kheshti A, Blackwell RB, Rebeiro PF, Barkanic G, dkk. CD4 Lymphocyte Percentage Predicts Disease Progression in HIV-Infected Patients Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy with CD4 Lymphocyte Counts >350 Lymphocytes/mm³. JID. 2005;192:950-7
- Vajpayee M,Kaushik S, Sreenivas V, Wig N, Seth P. CDC staging based on absolute CD4 count and CD4 percentage in an HIV-1-infected Indian population: treatment implications. Clin Exp Immunol. 2005;141(3): 485–90.
- Pirzada Y, Khuder S, Donabedian H. Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4 absolute counts. AIDS Research and Therapy.2006;3(20):1-6.
- Hoffman J, Van GJ, Colebunders R, McKellar M. Role of the CD4 Count in HIV Management: Absolute CD4 count versus CD4 percentage. [serial online] 2009 [diakses: 1 April 2014]. Diunduh dari: URL:http://www.medscape.org/viewarticle/713979_5
- Gebo KA, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Absolute CD4 vs CD4 Percentage for Predicting the Risk of Opportunistic Illness in HIV Infection. J Acquir Immune Defic Syndr.2004;36(5):1-4.
- Claassen CW, Diener-West M, Mehta SH, Thomas, DL, Kirk, GD. Discordance Between CD4+ T-Lymphocyte Counts and Percentages in HIV-Infected Persons With Liver Fibrosis. Clinical Infectious Diseases. 2012; 54(12):1806–13.
- World Health Organization (WHO). Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Switzerland; 2014.