



## HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DAN KADAR HEMOGLOBIN PASIEN HIV

Benyamin Massang<sup>1)</sup>, Edward KSL<sup>2)</sup>, Purwanto AP<sup>2)</sup>

### CORRELATION BETWEEN CD4 COUNT AND HAEMOGLOBIN CONCENTRATION IN HIV PATIENTS

#### ABSTRACT

**Background:** CD4 molecule is the main marker for T helper lymphocytes. CD4 count is a routine examination on HIV patients to evaluate progressivity of the disease. HIV infection reduces the level of CD4, lowers the haemoglobin level. The presence of anemia induced by the activation of gen pro-apoptosis (caused by reduction of CD4 level and monocyte enhancement) and administration of zidovudin.

**Methods:** A cross-sectional study, laboratory data collected at laboratory computer from 34 HIV patients without ARV therapy and 34 HIV patients with post ARV therapy at RSUP Dr. Kariadi Semarang period June-September 2017. Exclusion criteria are post transfusion, bleeding, cancer, deficiency (Fe, folic acid, B12), metabolic and autoimmune disease. Inclusion criteria are HIV positive, 18 until 60 years old. We studied medical records of 34 patients without ARV therapy story and 34 patients with ARV therapy story. Examination CD4 level by BD FACS Count (flowcytometry) and haemoglobin level by Sapphire (fotometry). Correlation analysis by Spearman test.

**Results:** Correlation analysis showed significant correlation between CD4 and haemoglobin level in HIV patients without ARV therapy ( $r=0.349$ ;  $p=0.043$ ) and among patients with ARV therapy ( $r=0.452$ ;  $p=0.007$ ). Whole sample showed significant correlation between CD4 count and haemoglobin level ( $r=0.581$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** There is significant positive correlation between CD4 and haemoglobin level in HIV patients.

**Keywords:** CD4, haemoglobin, HIV, anti retroviral (ARV).

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Molekul CD4 merupakan penanda utama limfosit T helper. Pemeriksaan kadar CD4 rutin dilakukan pada pasien HIV untuk evaluasi perkembangan penyakit. HIV menurunkan jumlah CD4 menyebabkan penurunan kadar hemoglobin melalui aktivasi gen pro-apoptosis (karena penurunan jumlah CD4 dan peningkatan jumlah monosit) dan pemberian anti retroviral (zidovudin).

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode cross-sectional. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien HIV di poli HIV dan rawat inap RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Juni-September 2017 dicatat. Kriteria eksklusi yaitu riwayat transfusi, perdarahan, keganasan, defisiensi (Fe, asam folat dan B12), penyakit metabolik dan autoimun. Kriteria inklusi yaitu pasien positif HIV usia 18 sampai 60 tahun. Dilakukan telaah dokumen rekam medis responden sebanyak 34 pasien yang belum mendapat terapi ARV, 34 pasien yang sudah mendapat terapi ARV. Pemeriksaan CD4 menggunakan BD FACS Count (metode flowcytometry), kadar hemoglobin menggunakan Sapphire (metode fotometry). Analisis data menggunakan uji Spearman. Signifikansi dicapai jika  $p<0,05$ .

**Hasil:** Analisis menunjukkan hubungan lemah positif signifikan antara jumlah CD4 dan kadar hemoglobin pada pasien HIV yang belum mendapat terapi ARV ( $r=0,349$ ;  $p=0,043$ ), yang sudah mendapat terapi ARV menunjukkan hubungan sedang positif signifikan ( $r=0,452$ ;  $p=0,007$ ). Keseluruhan kelompok menunjukkan hubungan sedang positif signifikan ( $r=0,581$ ;  $p<0,001$ ).

**Simpulan:** Terdapat hubungan sedang positif signifikan antara jumlah CD4 dan kadar Hb pada pasien HIV.

**Kata kunci:** CD4, hemoglobin, HIV, anti retroviral (ARV)

<sup>1)</sup> Residen Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

<sup>2)</sup> Staf Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

## PENDAHULUAN

Infeksi HIV saat ini menjadi masalah kesehatan yang cukup serius dengan makin bertambahnya jumlah pengidap HIV dari tahun ke tahun. Menurut data WHO terdapat 36,7 juta orang di dunia mengidap HIV pada tahun 2015. *Human Immunodeficiency virus* adalah virus RNA yang menyerang limfosit CD4, sehingga menyebabkan penurunan kemampuan imunitas tubuh baik imunitas bawaan maupun imunitas yang didapat.<sup>1,2</sup>

Anemia merupakan masalah klinis yang penting pada pasien HIV dan AIDS. Penyebab anemia pada penderita HIV disebabkan oleh banyak faktor. HIV dapat menekan produksi sel darah merah di sum sum tulang dan elemen sum sum tulang yang lain dan menyebabkan efek langsung terhadap sel-sel stromal sum sum tulang dan menyebabkan sekresi sitokin. Peningkatan kadar sitokin dan tumor *necrosis factor* menghambat hematopoiesis sel darah merah. Terdapat juga kejadian dimana anemia berhubungan dengan pemakaian Zidovudin, kadar CD4 < 200 sel/uL dan *viral load* yang tinggi pada pasien HIV.<sup>2-4</sup>

Berdasarkan data Ditjen PP & PL Kemenkes RI tahun 2014, kasus HIV dan AIDS di Indonesia dalam triwulan bulan Juli sampai dengan September tercatat jumlah kasus HIV sebanyak 7.335 kasus sedangkan kasus AIDS 176 kasus. Estimasi dan proyeksi jumlah orang dengan HIV dan AIDS (ODHA) menurut populasi berisiko dimana jumlah ODHA di populasi wanita resiko rendah mengalami peningkatan dari 190.349 kasus pada tahun 2011 menjadi 279.276 kasus pada tahun 2016.<sup>5</sup> Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar hemoglobin pada pasien HIV.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian belah lintang (*cross sectional*), yang dilaksanakan dari periode Juni sampai September 2017 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien dengan diagnosis HIV berdasarkan ICD 10. Kriteria inklusi adalah usia 18–60 tahun, pria dan wanita dengan diagnosis HIV, belum mendapat terapi ARV dan sudah mendapat terapi ARV, kadar CD4 di bawah normal. Pasien yang disertai dengan perdarahan, keganasan, anemia

defisiensi (besi, asam folat dan B12), penyakit metabolik dan penyakit autoimun dieksklusi dari penelitian. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 68 orang yang terdiri dari 34 orang yang belum dapat terapi ARV (*anti retro viral*) dan 34 orang sudah mendapat terapi ARV. Pemeriksaan kadar CD4 dengan metode *flowcytometry* dengan alat *BD FACS Count* dan kadar hemoglobin diperiksa dengan metode fotometri dengan menggunakan alat *CELL-DYN Sapphire*.

Analisis data menggunakan uji korelasi *Spearman* dengan program komputer. Signifikansi dinyatakan pada  $p < 0,05$ . Hasil penelitian dianalisa secara statistik dengan menggunakan program komputer. Uji normalitas data menggunakan *Saphiro-Wilk* dengan koreksi nilai signifikan menggunakan *Liliefors*. Korelasi non parametrik menggunakan korelasi *Spearman* sedangkan data yang memenuhi syarat untuk analisa parametrik menggunakan korelasi *Pearson*. Batas nilai signifikan kurang dari 0,05.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Nilai rata-rata konsentrasi hemoglobin pada pasien HIV yang belum mendapat terapi ARV adalah 12,63 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 2,17. Rata-rata kadar CD4 pada kelompok pasien ini adalah sebesar 147,56 /uL, dengan dengan standar deviasi sebesar 82,87. Nilai  $p$  kelompok pasien ini sebesar 0,043 dengan nilai  $r$  sebesar 0,349. Kelompok pasien yang sudah mendapat terapi ARV memiliki nilai median kadar CD4 sebesar 27,5/uL dengan nilai minimum 3/uL dan nilai maksimum 290/uL. Nilai median kadar hemoglobin pada kelompok pasien ini adalah sebesar 10,6 mg/dL, dengan kadar hemoglobin minimum adalah 2 mg/dL dan kadar hemoglobin maksimum adalah 15 mg/dL. Nilai  $p$  kelompok pasien ini adalah 0,007 dengan nilai  $r$  sebesar 0,452. Jika digabungkan kedua kelompok maka akan diperoleh nilai median kadar CD4 total sebesar 78/uL, dengan nilai minimum 3/uL dan nilai maksimum 298/uL. Kadar hemoglobin rata-rata dari total sampel setelah digabung adalah 11,7 mg/dL dengan kadar hemoglobin minimum 2 mg/dL dan kadarmaksimum 17,4 mg/dL. Nilai  $p$  dari total kelompok adalah sebesar kurang dari 0,001 dan nilai  $r$  sebesar 0,581.

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang

**Tabel 1.** Hubungan CD4 dengan hemoglobin pada total populasi sampel

Variabel (/uL)	Median (Min-Maks)	p <sup>‡</sup>	r	Keterangan
CD4	78 (3 - 298)	<0,001	0,581	Signifikan, positif, sedang
Hb	11,7 (2 - 17,4)			

Keterangan : <sup>‡</sup> Korelasi Spearman

**Tabel 2.** Hubungan CD4 dengan kadar hemoglobin berdasarkan terapi

ARV	Variabel	Deskriptif	p	r	Keterangan
Ya	CD4	27,5 (3 - 290)	0,007 <sup>‡</sup>	0,452	Signifikan, positif, sedang
	Hb	10,6 (2 - 15)			
Tidak	CD4	147,56 ± 82,87	0,043 <sup>§</sup>	0,349	Signifikan, positif, lemah
	Hb	12,63 ± 2,17			

Keterangan : <sup>‡</sup> Korelasi Spearman; <sup>§</sup> Korelasi Pearson

positif antara penurunan kadar CD4 dengan penurunan kadar hemoglobin pada pasien HIV baik yang sudah mendapatkan terapi ARV maupun yang belum mendapat terapi ARV. Kelompok yang belum mendapat terapi memperlihatkan hubungan lemah positif signifikan ( $r=0,349$  dan  $p=0,043$ ). Kelompok yang sudah mendapat terapi menunjukkan hubungan sedang positif signifikan ( $r=0,452$  dan  $p=0,007$ ). Keseluruhan sampel sebanyak 68 orang menunjukkan hubungan sedang positif signifikan antara jumlah CD4 dan kadar hemoglobin dengan nilai  $r$  sebesar 0,581 dan nilai  $p$  kurang dari 0,001. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rizwan *et al* (2013) dengan nilai  $r$  sebesar 0,023 dan nilai  $p$  sebesar 0,009.<sup>6-8</sup>

Penurunan kadar hemoglobin rata-rata pada pasien HIV disebabkan oleh aktivasi gen pro-apoptosis yang disebabkan oleh penurunan kadar CD4 dan peningkatan jumlah monosit. Virus HIV sendiri dapat menyebabkan efek langsung terhadap sel-sel stromal sumsum tulang dan menyebabkan sekresi sitokin. Faktor-faktor terlarut seperti HIV proteindan sitokintelah diperkirakan dapat menghambat pertumbuhan sel-sel hematopoetik pada sum sum tulang pasien HIV/AIDS. Peningkatan kadar sitokin dan tumor necrosis factor dapat menghambat hematopoiesis sel darah merah. Keseluruhan efek ini menyebabkan penurunan kadar hemoglobin pada pasien HIV seperti yang ditunjukkan pada hasil

penelitian ini yang berkorelasi dengan penurunan kadar CD4.<sup>2,9,10</sup>

Salah satu regimen terapi *anti retro viral* (ARV) adalah Zidovudin. Empat golongan obat *anti retro viral* (ARV) yang tersedia saat ini yaitu *reverse transcriptase inhibitors*, *protease inhibitors*, *integrase inhibitors*, dan *fusion inhibitors*. Golongan *reverse transcriptase inhibitors* terdiri dari *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI), *nucleotide reversetranscriptase inhibitors* (NtRTI), dan *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI). Zidovudin merupakan ARV golongan NRTI dan merupakan agen antiretroviral pertama yang disetujui dan telah diteliti dengan baik. Obat ini terbukti mengurangi laju perburukan penyakit klinis dan memperpanjang survival pasien yang terinfeksi HIV. Efikasinya juga telah terbukti dalam terapi demensia terkait HIV dan trombositopenia.<sup>11,12</sup>

Efek samping Zidovudin yang paling sering timbul adalah mielosupresi yang menyebabkan anemia makrositik atau neutropenia. Toksisitas hematologis akibat Zidovudin dapat meningkat pada pemberian bersama obat mielosupresif lainnya seperti Ganciclovir, Ribavirin, dan agen sitotoksik. Regimen kombinasi yang mengandung Zidovudin dan Stavudin harus dihindari.<sup>11-13</sup>

Hemoglobin merupakan protein khusus yang terdapat dalam sel darah merah dan merupakan 90% dari bagian setiap sel tersebut. Setiap sel darah merah mengandung kira-kira 640 milyar molekul

hemoglobin.<sup>14</sup> Setiap subunit mengandung satu bagian heme yang berkonyugasi dengan suatu polipeptida. Heme adalah suatu derivat porfirin yang mengandung besi. Polipeptida itu secara kolektif disebut sebagai bagian globin dalam setiap molekul hemoglobin.<sup>15</sup> Pada dasarnya, anemia pada penderita HIV disebabkan oleh gangguan pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang dan penghancuran eritrosit dalam tubuh sebelum waktunya (hemolisis).<sup>16</sup>

### SIMPULAN

Terdapat hubungan yang positif signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar hemoglobin pada pasien HIV baik yang sudah mendapat terapi ARV maupun yang belum mendapat terapi ARV. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar.

### DAFTAR PUSTAKA

- Hoffmann C, Rockstroh K J. Pathogenesis of HIV-1 Infection. HIV 2015/16.
- Nasronudin. HIV&AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis, dan Sosial. Surabaya: Airlangga University Press. 2007.
- Redig A J, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia. Department of Medicine, and Division of Hematology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 2013.
- Panwar A, Sharma SC, Kumar S, Sharma A. A study of anemia in human immunodeficiency virus patients: Estimating the prevalence, analyzing the causative effect of nutritional deficiencies, and correlating the degree of severity with CD4 cell counts. from <http://www.mjdrdypu.org> on Friday, June 30, 2017.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Penanggulangan HIV dan AIDS. No.21 tahun 2013.
- Chandrakar J, Siddiqui RP, Singh M. Haematological Profile of HIV Seropositive Patients in Relation to CD4 Lymphocyte Count. J of Evidence Based Med & Hlthcare, pISSN-2349-2562, eISSN- 2349-2570/ Vol. 2/Issue 39/Sept. 28, 2015 Page 6399.
- Zunke P, Waran M, Tyagi A. A Study of Prevalence of Anemia among HIV Patients and its Correlation with Clinical Stage of Aids, CD4 Count and Antiretroviral Therapy. International Journal of Medical Science and Clinical Inventions 4(2): 2698-2701, 2017.
- Nwabuko CO, Chukwuonye I, Nnoli M, Chuku A, Ejele OA. The Relationship between Haematologic indices/Immunologic markers and HIV disease in Antiretroviral-naïve HIV seropositive Individuals in the Niger Delta Region of Nigeria. IOSR-JDMS, e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 4, Issue 5 (Jan-Feb. 2013), PP 46-50, [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org).
- Zunke P, Waran M, Tyagi A. A Study of Prevalence of Anemia among HIV Patients and its Correlation with Clinical Stage of Aids, Cd4 Count and Antiretrovira Therapy. International Journal of Medical Science and Clinical Inventions 4(2): 2698-2701, 2017.
- Abongwa LE, Ngum NH, Edouard NA, Germaine N, Fokunang C. Assessing the Impact of Antiretroviral Therapy on CD4, Hemoglobin Level and Weight in HIV Infected Children (0-15 Years) Residing in Nkambe, North West Region, Cameroon. British Microbiology Research Journal 14(4): 1-9, 2016, Article no.BMRJ.26088 ISSN: 2231-0886, NLMID: 101608140.
- World Health Organization. Global Update On HIV Treatment 2013: Results, Impact and Opportunities. Geneva: World Health Organization; 2013: 17-8.
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: McGraw-Hill; 2011: 1137.
- Kebede MM, Zegeye DT, Zeleke BM. Predictors of CD4 Count Changes after Initiation of Antiretroviral Treatment in University of Gondar Hospital, Gondar in Ethiopia. Clin Res HIV/AIDS 1(2): 1008 (2014).
- Hoffbrand AV, Moss PAH, Petit JE. Essential Hematology. Edisi 7, 2006.
- Barrett KE, Barman SM, Baitano S, Brooks HL. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 24, EGC 2015.
- PAPDI. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6 ed. Jakarta : Interna Publishing; 2014: 2575-6, 2578-9.