

JUMLAH CD4+ ABSOLUT IBU HAMIL YANG TERINFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* PADA TRIMESTER III LEBIH RENDAH DIBANDINGKAN SAAT PASCA-PERSALINAN

Lidia Widianti, Ketut Suwiyoga, Ida Bagus Putra Adnyana

Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

ABSTRAK

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan penyakit infeksi yang hingga saat ini masih memiliki insidens yang cukup tinggi dikalangan wanita hamil. Wanita hamil yang terinfeksi HIV akan lebih rentan mengalami kematian langsung maupun kematian *obstetric* seperti perdarahan *post-partum*, sepsis *puerperalis* dan komplikasi dari *sectio caesaria*. Kematian yang disebabkan oleh karena AIDS bisa terjadi secara langsung saat kehamilan maupun sebagai penyebab tidak langsung akibat dari infeksi oportunistik. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa jumlah *cluster of differentiation* + (CD4+) absolut ibu hamil yang terinfeksi HIV saat trimester III lebih rendah dari pada saat pasca-persalinan. Metode penelitian ini adalah studi *longitudinal* di Poliklinik PMTCT Kebidanan dan Kandungan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Denpasar yang dilakukan mulai bulan Agustus 2011 hingga Desember 2013 dengan sampel penelitian sebanyak 20 pasien. Sampel adalah ibu hamil terinfeksi HIV saat trimester III. Kemudian dilakukan perhitungan kadar CD4+ absolut, dan dilakukan pengukuran CD4+ absolut kembali saat 7 hari pasca-persalinan. Analisis data dilakukan dengan uji *t-paired* dengan bantuan *SPSS for windows 17.0 version* dengan batas kemaknaan (P)<0,05. Uji *t-paired* saat trimester III mendapatkan rerata jumlah CD4+ absolut sebesar 357,90 (SB 238,81) dan dibandingkan dengan saat 7 hari pasca-persalinan dengan rerata jumlah CD4+ absolut sebesar 421,50 (SB 213,57) [beda rerata -63,60 (IK 95% -122,8 sampai -4,4), P= 0,037]. Disimpulkan bahwa jumlah CD4+ absolut pada wanita hamil terinfeksi HIV saat hamil trimester III lebih rendah dibandingkan saat pasca-persalinan. [MEDICINA 2015;46:166-9].

Kata kunci: ibu hamil trimester III yang terinfeksi HIV, pasca-persalinan, jumlah CD4+absolut

THE ABSOLUTE CD4+ LEVEL IN PREGNANT WOMEN INFECTED BY *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* (HIV) IN THIRD TRIMESTER IS LOWER THAN ON POST-PARTURITION

Lidia Widianti, Ketut Suwiyoga, Ida Bagus Putra Adnyana

Department of Obstetric and Gynaecology Udayana University Medical school/
Sanglah Hospital Denpasar Bali

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) is an infectious disease that still have high incidence among pregnancy women. Pregnancy women with HIV infection are more vulnerable to direct mortality either obstetric mortality such as haemorrhagic *post-parturition*, septic *puerperalis* and *caesarean section* complication. Mortality due to AIDS could become direct cause due to *obstetric* complication or indirect cause due to opportunistic infection. The aim of this study was to prove that CD4+ absolute level in pregnancy infected by HIV in third trimester is lower than on post-parturition. The study method was longitudinal study that conducted in PMTCT Clinic Obstetrics and Gynecology, Sanglah Hospital, Denpasar, which was taken from August 2011 to December 2013 with a sample of 20 patients. Samples were pregnant women infected with HIV during the third trimester. Then calculate the absolute levels of CD4 + and the measurements of CD4 + absolute were repeated at 7 days post-parturition. Data analysis was wearing *paired t-test* using *SPSS for windows version 17.0* with significance value (P)<0.05. Analysis result showed that mean CD4+ absolute levels that were obtained on third trimester was 357.90 (SD 238.81) and compared with the 7 days after delivery was 421.50 (SD 213.57) with mean differences -63.60 (95% CI -122.8 to -4.4), P= 0.037. It was concluded that CD4+ absolute levels in pregnant women with HIV during the third trimester of pregnancy is lower than on post-parturition. [MEDICINA 2015;46:166-9].

Keywords: third trimester pregnant women infected with HIV, post-parturition, and the

PENDAHULUAN

Di seluruh dunia, didapatkan setidaknya ada dua juta kasus wanita hamil yang terinfeksi HIV setiap tahunnya, dan hampir 600.000 wanita hamil meninggal dunia tiap tahunnya. Insiden infeksi HIV pada kehamilan berkisar antara 0,3 persen hingga 1,9 persen, tergantung dari lokasi geografisnya.¹ Wanita hamil yang terinfeksi HIV lebih rentan mengalami kematian langsung maupun kematian *obstetric* seperti perdarahan *post-partum*, sepsis *puerperalis*, dan komplikasi dari *sectio caesaria*.² Kehamilan dengan infeksi HIV juga berdampak pada janin, oleh karena infeksi HIV saat hamil dapat ditularkan lewat transmisi *vertical* atau *mother to child transmission* yang meningkat seiring dengan peningkatan *viral load*. *Cluster of differentiation + (CD4+)* absolut dikenal secara *universal* sebagai indikator standar dalam manajemen medis infeksi HIV.³ Maka atas dasar itu, peneliti memakai CD4+ absolut selain sebagai standar universal dalam manajemen HIV, CD4+ absolut juga merupakan prediktor mortalitas ibu hamil yang lebih baik dibandingkan dengan jumlah limfosit total dan *viral load*, karena sangat berhubungan erat dengan manifestasi klinis HIV.

Efek kehamilan terhadap penurunan jumlah CD4+ absolut berdasarkan beberapa penelitian adalah karena efek hemodilusi akibat kehamilannya tersebut dan perubahan hormonal selama kehamilan. Penelitian mengenai hubungan kehamilan dengan rendahnya jumlah CD4+ absolut pada wanita yang terinfeksi HIV tersebut masih terbatas dan beberapa masih kontroversi. Pada salah satu penelitian dikatakan bahwa jumlah CD4+ absolut wanita hamil trimester III dan *post-partum* lebih tinggi dibandingkan dengan trimester I dan II. Selain itu Castilla dkk⁴

melaporkan adanya efek minimal dari kehamilan terhadap jumlah CD4+ absolut. Kedua penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Benthem dkk⁵ bahwa selama kehamilan terjadi penurunan jumlah CD4+ absolut namun perubahannya tidak terlalu signifikan dan penurunan jumlah CD4+ absolut yang terjadi dalam hitungan bulan tidak berhubungan dengan kehamilan.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar absolut CD4+ ibu hamil yang terinfeksi HIV pada trimester III dan pasca-persalinan. Bila terbukti kadar absolut CD4+ ibu hamil yang terinfeksi HIV pada trimester III lebih rendah dibandingkan dengan saat pasca-persalinan, maka pemeriksaan CD4+ saat kehamilan trimester III pada wanita terinfeksi HIV dapat dikerjakan secara rutin dan kualitas *antenatal care* saat trimester III dapat lebih ditingkatkan.

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian adalah observasional analitik (*longitudinal study*) di Poliklinik PMTCT Kebidanan dan Kandungan RSUP Sanglah Denpasar sejak bulan Agustus 2011 hingga Desember 2013 yang memenuhi kriteria dan bersedia ikut dalam penelitian, serta diambil secara berurutan (*consecutive sampling*). Kriteria inklusi adalah wanita terinfeksi HIV yang hamil pada usia kehamilan 32 minggu dan nantinya akan kembali diukur saat 7 hari pasca-persalinan, menjalani persalinan *sectio caesaria* elektif, hamil dengan janin tunggal pada usia kehamilan trimester III, memiliki bukti laboratoris antibodi HIV positif dalam darah atau HIV RNA positif dalam darah, kadar CD4+ > 350 sel/mm³, mendapat pengobatan ARV rutin sebelum dan pada saat kehamilan dan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian

ini. Kriteria eksklusinya adalah wanita hamil terinfeksi HIV yang sudah diukur pada saat usia kehamilan 32 minggu namun tidak menjalani persalinan di Bagian Kebidanan dan Kandungan RSUP Sanglah, mengonsumsi obat antihipertensi telmisartan, mempunyai kelainan jantung, penyakit ginjal maupun hipertensi, mengalami infeksi oportunistik selama kehamilan dan malnutrisi.

Penentuan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus untuk penelitian *observational* dengan sampel tunggal yaitu rumus *Pocock* didapatkan sampel penelitian sebanyak 20 pasien. Kemudian dilakukan perhitungan jumlah CD4+ absolut, dan dilakukan pengukuran jumlah CD4+ absolut kembali saat 7 hari pasca-persalinan. Analisis data yang akan digunakan adalah analisis deskriptif, normalitas dan komparasi. Analisis deskriptif berupa analisis deskriptif dari wanita hamil terinfeksi HIV. Data yang ada dalam variabel penelitian adalah data kategorikal dan numerik. Pada data numerik dilakukan uji normalitas data dengan *Saphiro Wilk* dan didapatkan data berdistribusi normal, kemudian uji hipotesis dilanjutkan dengan menggunakan uji *t-paired* dengan bantuan *SPSS for windows 17.0 version* untuk mengetahui nilai P (signifikansi). Data kategorikal disajikan dalam bentuk *cross tab* dan dihasilkan batas nilai kemaknaan $P < 0,05$.

Penelitian ini telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, dengan keterangan kelaikan etik nomor 814/UN.14.2/Litbang/XI/2011.

HASIL

Penelitian dengan rancangan *observational analitik (longitudinal study)* yang melibatkan 20 orang wanita hamil yang

Tabel 1. Distribusi karakteristik umur dan IMT

	N	Minimum	Maksimum	Rerata	SB
Umur	20	19,0	34,0	25,70	4,402
IMT	20	19,9	23,4	21,86	1,098

Tabel 2. Perbedaan kadar absolut CD4+ ibu hamil yang terinfeksi *HIV* pada trimester III dan pasca-persalinan

Variabel	Waktu pemeriksaan		Beda rerata (IK 95%)	P
	Umur kehamilan 32 minggu	Tujuh hari pasca-persalinan		
Kadar absolut CD4+	357,90 (SB 238,81)	421,5 (SB 213,57)	-63,6 (-122,8 sampai -4,4)	0,037

terinfeksi HIV yang datang ke Poliklinik PMTCT RSUP Sanglah saat usia kehamilan 32 minggu dan kemudian datang kembali untuk kedua kalinya saat 7 hari pasca-persalinan.

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata umur pasien adalah 25,7 (SB 4,40) tahun dengan rentangan 19 sampai 34 tahun. Rerata IMT pasien adalah 21,86 (SB 1,10) dengan rentangan 19,90 sampai 23,40. Semua pasien mempunyai nutrisi yang cukup, jumlah janin tunggal, tidak mengkonsumsi antihipertensi, tidak ada kelainan medis, tidak ada penyakit oportunistik, dan menjalani terapi ARV rutin.

Tabel 2 menunjukkan bahwa dengan uji *t-paired* terhadap perbedaan kadar absolut CD4+ ibu hamil yang terinfeksi *HIV* pada trimester III dan pasca-persalinan didapatkan nilai $P < 0,05$. Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata kadar absolut CD4+ ibu hamil yang terinfeksi *HIV* pada trimester III dan pasca-persalinan secara bermakna.

DISKUSI

Berdasarkan hasil penelitian dengan uji *t-paired* terhadap jumlah CD4+ absolut ibu hamil yang terinfeksi HIV pada trimester III dan pasca-persalinan,

didapatkan jumlah CD4+ absolut ibu hamil yang terinfeksi HIV pada trimester III lebih rendah dibandingkan dengan saat pasca-persalinan.

Efek kehamilan yang dapat menyebabkan penurunan dari jumlah CD4+ absolut berdasarkan beberapa penelitian adalah karena efek hemodilusi akibat kehamilannya tersebut, dan jumlah CD4+ absolut tersebut akan kembali ke kadar semula pada akhir kehamilan atau saat post-partum.⁶ Selain efek hemodilusi, perubahan hormonal selama kehamilan juga memberi pengaruh dalam penurunan jumlah CD4+ absolut selama hamil. Selama hamil terjadi peningkatan jumlah hormon progesteron yang akan menyebabkan terjadinya immunosupresi dengan cara menghambat ekspresi gen *nuclear factor activated T cell*. Adanya hambatan ekspresi gen tersebut akan menghambat aktivasi dan proliferasi limfosit, dan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah CD4+. Akan tetapi, penelitian mengenai hubungan kehamilan dengan rendahnya jumlah CD4+ absolut pada wanita yang terinfeksi HIV tersebut masih sedikit dan masih kontroversi. Hal tersebut dibuktikan dari penelitian lain,

salah satunya Kenneth dkk⁷ yang melaporkan bahwa limfosit T CD4+ penderita HIV tidak mengalami perubahan dari sejak kehamilan hingga pasca-persalinan.

Rendahnya jumlah CD4+ absolut sangat berhubungan dengan kondisi klinis sebagai berikut yaitu, infeksi virus seperti *mononucleosis* yang disebabkan oleh *cytomegalovirus* (CMV), hepatitis B, *herpes simplex virus*, *mumps*, *measles*, *respiratory syncytial virus*, *rubella*, *parvovirus*, infeksi bakteri seperti pneumonia, *pyelonefritis*, abses, luka infeksi, selulitis dan sepsis, tuberculosis pneumonia, infeksi parasit seperti malaria, *multiple organ failure*, hipertensi, obat-obatan antihipertensi, penyakit jantung, luka bakar, trauma, hemofilia, malnutrisi, kelelahan, kehamilan, dan stress psikologis.⁸

Pada studi investigasi perubahan fenotip sel T selama kehamilan yang telah dilakukan di negara-negara maju menunjukkan adanya hasil yang sangat bervariasi. Sebagai contohnya adalah Neratzolula,⁹ melaporkan jumlah CD4+ absolut yang lebih tinggi pada trimester pertama dan kedua kehamilan yang kemudian diikuti dengan penurunan hingga mencapai kadar seperti sebelum hamil. Namun pada penelitiannya didapatkan kelemahan yaitu faktor-faktor yang ikut berperan dalam penurunan CD4+ seperti infeksi, trauma, *exercise* yang berlebihan serta variasi harian yang normal tidak dipertimbangkan.

Pada penelitian longitudinal immunitas wanita hamil yang terinfeksi HIV di Amerika Serikat menunjukkan bahwa kehamilan dapat meningkatkan stimulasi penurunan sel CD4+ yang disebabkan oleh infeksi HIV. Namun, pada penelitian tersebut, pemeriksaan immunologis secara berulang pada trimester ketiga menunjukkan jumlah sel CD4+ yang fluktuatif baik pada wanita

yang terinfeksi HIV maupun tidak, dengan jumlah terendah pada saat 8 minggu sebelum persalinan yang diikuti dengan peningkatan jumlah CD4+ segera sebelum persalinan terjadi. Oleh karena nilai yang fluktuatif tersebut tidak dapat diamati dengan satu pengukuran saja, tampaknya dibutuhkan banyaknya pengukuran sebelum dan sesudah persalinan untuk dapat mendokumentasikan perubahan sel CD4+.¹⁰ Pada penelitian yang dilakukan oleh Miotti dkk¹¹ didapatkan bahwa jumlah CD4+ absolut populasi wanita hamil di daerah terbelakang di Afrika memiliki kisaran yang sama dengan wanita hamil di negara maju. Pada penelitian tersebut didapatkan peningkatan kadar leukosit total dan penurunan persentase limfosit. Pada kenyataannya, pengukuran persentase sel CD4+ tidak dipengaruhi oleh volume darah sehingga tidak timbul perubahan yang signifikan, sedangkan pengukuran jumlah CD4+ absolut selama hamil jauh lebih rendah sebab sangat dipengaruhi oleh stress serta peningkatan distribusi volume selama kehamilan. Hasil yang serupa dikemukakan oleh penelitian yang dilakukan oleh Bikgit dkk,¹² tentang efek perubahan hormon pada jumlah CD4+ wanita hamil yang terinfeksi HIV dan didapatkan pada wanita hamil memiliki jumlah CD4+ absolut yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, akan tetapi pada penelitian ini tidak dijelaskan secara terperinci usia kehamilannya.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas disimpulkan jumlah CD4+ absolut ibu hamil yang terinfeksi *HIV* pada trimester III lebih

rendah dari pada saat pasca-persalinan. Disarankan untuk melakukan pemeriksaan rutin jumlah CD4+ absolut untuk para wanita hamil yang terinfeksi HIV khususnya pada trimester III kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adams K, Helene B. Human immunodeficiency virus. Dalam: Adams K, penyunting. *Obstetric: Normal Problem Pregnancy*. Edisi ke-5. New York: Churchill Livingstone; 2007. h.1205-13.
2. Gibbs R, Hanney A, Karlan BY, Nygard I. Human immunodeficiency virus. Dalam: Gibbs R, penyunting. *Danforth's Obstetric and Gynecology*. Edisi ke-10. Pennsylvania: Lippincott William and Wilkins; 2008. h. 366-82.
3. Hammill H, Monif R, Gilles G, Baker A, David MD. Human immunodeficiency virus. Dalam: Hammill H, penyunting. *Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology*. Edisi ke-5. New York: McGraw Hill; 2004. h. 166-98.
4. Castilla JA, Rueda R, Vegas ML, Gonzales G, Garcia O. Decreased levels of circulating CD4+ T lymphocytes during normal human pregnancy. *J Reprod Immunology*. 1989;15:103-11.
5. Benthem V, Pietro V, Roel A, Maria P. The impact of pregnancy and menopause on CD4+ lymphocytes counts in HIV-infected women. *Journal of AIDS*. 2002;16:919-24.
6. Renee MPH, Donnell, Deborah, Kiarie, James M, Rees, dkk. Prospective study of the effect of pregnancy on CD4 counts and plasma HIV-

1 RNA concentrations of Antiretroviral-Naive HIV-1 infected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;65:231-6.

7. Kenneth A, Armon C, Buchacz K, Buckner K, Tedaldi M, Wood K, dkk. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient. *Journal Clinical of Infectious Disease*. 2010;5:51-5.
8. Decherney A, Nathan L, Goodwin T, Laufer N. Human immunodeficiency virus and sexually transmitted disease. *Current Diagnosis and Treatment Obstetric and Gynecology*. 2005;10:38-50.
9. Neratzolula, Tucker L, Anderson D. Progesterone induced inhibition of chemokine receptor expression on peripheral blood mononuclear cells correlates with reduced HIV-I infect invitro. *Journal of Immunology*. 1999;162: 7510-8.
10. Sheffield S, George D, Wendel Jr, Donald D, McIntire, Michael V, dkk. The effect of progesterone levels and pregnancy on HIV-1 coreceptor expression. *Reproductive Sciences*. 2010;20:16-20.
11. Miotti P, Liomba G, Dallabetta G, Hoover D, Saah A. T-Lymphocytes subsets during and after pregnancy. *Journal Infectious Disease*. 1999;165:1116-9.
12. Bikgit HB, Benntheim V, Vernazza P, Coutinho R, Prins M. Impact of pregnancy and menopause on CD4 cell counts. *Journal of AIDS*. 2002;32:919-24.-