

KORELASI ANTARA TOTAL LYMPHOCYTE COUNT DAN CD4 COUNT PADA PASIEN HIV/AIDS

Ardo Sanjaya¹, Christine Sugiarto², Ronald Jonathan³

1. Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

2. Bagian Patologi Klinik, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

3. Konsultan HIV

Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Jl. Prof. Drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang Di Indonesia pada September 2012 terdapat 33.136 orang menderita AIDS dan 92.251 orang terinfeksi HIV. Infeksi HIV adalah infeksi kronik dari sistem imun dengan target sel CD4. Sel CD4 berkurang jumlahnya sehingga pemeriksaan jumlah CD4 digunakan untuk memulai terapi dan memantau progresi penyakit. Pemeriksaan total lymphocyte count (TLC) dapat dilakukan pada daerah fasilitas terbatas sehingga dapat berguna sebagai pengganti jumlah CD4. Dengan progresi infeksi HIV, ditemukan aktivasi kronik dari sistem imun yang terlihat dari peningkatan jumlah CD8. CD8 merupakan bagian dari limfosit sehingga peningkatan jumlahnya juga meningkatkan jumlah limfosit total. Peningkatan jumlah CD8 ini dapat mengganggu korelasi dari jumlah CD4 terhadap jumlah limfosit total terutama pada stadium klinis lanjut.

Tujuan Penelitian Mengetahui korelasi TLC dengan jumlah CD4 pada pasien terinfeksi HIV dan mengetahui pengaruh stadium klinis terhadap korelasi TLC dan jumlah CD4.

Metode Penelitian Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan cross-sectional menggunakan data rekam medis dari Klinik Teratai Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin di Bandung. Data dibagi per stadium klinis WHO kemudian data di analisis menggunakan analisis korelasi Pearson dengan nilai $\alpha = 0,05$ dan Fisher's r -to- z transformation dengan nilai $\alpha = 0,05$.

Hasil Penelitian TLC mempunyai korelasi dengan jumlah CD4 pada keseluruhan subjek penelitian. Pada stadium 1 TLC memiliki korelasi sedang dengan jumlah CD4 ($r = 0,665$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 2 TLC memiliki korelasi sedang dengan jumlah CD4 ($r = 0,651$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 3 TLC memiliki korelasi sedang dengan jumlah CD4 ($r = 0,684$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 4 TLC memiliki korelasi sedang dengan jumlah CD4 ($r = 0,501$ dan $p < 0,01$). Tidak ditemukan perbedaan nyata dari koefisien korelasi antar stadium klinis infeksi HIV ($p > 0,05$).

Simpulan Terdapat korelasi yang baik antara TLC dan jumlah CD4 pada pasien terinfeksi HIV dan tidak terdapat penurunan korelasi antara TLC dengan jumlah CD4 pasien terinfeksi HIV dengan semakin beratnya stadium klinis menurut WHO.

Kata Kunci: Jumlah CD4, Total Lymphocyte Count, HIV/AIDS

CORRELATION OF TOTAL LYMPHOCYTE COUNT WITH CD4 COUNT IN HIV/AIDS PATIENTS

Ardo Sanjaya¹, Christine Sugiarto², Ronald Jonathan³

1. Faculty of Medicine, Maranatha Christian University, Bandung

2. Department of Clinical Pathology, Maranatha Christian University, Bandung

3. HIV Consultant

Faculty of Medicine, Maranatha Christian University

Jl. Prof. Drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia

ABSTRACT

Background Through September 2012 there were 33.136 AIDS patients and 92.251 people infected with HIV in Indonesia. HIV infection is a chronic infection of the immune system with a target of CD4 cells. Due to the decrease of CD4 cells, the laboratory marker CD4 count is used to start treatment and monitor disease progression. Total lymphocyte count (TLC) can be done in resource-limited areas and are able to be used as a substitute to CD4 count. As HIV infection progresses, there is a chronic activation of the immune system which is seen as an increase of the CD8 count. CD8 is also a part of lymphocyte and so an increase in CD8 count also increases the TLC. An increase in CD8 count can disturb the correlation between CD4 and TLC especially during the late clinical stage.

Objectives To find out the correlation of total lymphocyte count with CD4 count and to find out the influence of the clinical staging on the correlation of total lymphocyte count and CD4 count.

Methods This study is an observational, analytical and cross sectional study using the medical records of Klinik Teratai Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. The data is sorted according to the WHO clinical staging and are analyzed using Pearson's correlation with $\alpha = 0.05$ and Fisher's r -to- z transformation with $\alpha = 0.05$

Results TLC have a correlation with CD4 count in all of the subjects. On clinical stage 1 TLC have a moderate correlation with CD4 count ($r = 0.665$ and $p < 0.01$). On clinical stage 2 TLC have a moderate correlation with CD4 count ($r = 0.651$ and $p < 0.01$). On clinical stage 3 TLC have a moderate correlation with CD4 count ($r = 0.684$ and $p < 0.01$). On clinical stage 4 TLC have a moderate correlation with CD4 count ($r = 0.501$ and $p < 0.01$). There is no significant difference of the correlation coefficients between the clinical stages ($p > 0.05$).

Conclusion There is a correlation between TLC and CD4 count on HIV infected patients and there is no significant decrease of correlation of TLC and CD4 count on HIV infected patients with worsening of the WHO clinical stages

Keywords: CD4 count, Total Lymphocyte Count, HIV/AIDS

PENDAHULUAN

Penyakit *human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) disebabkan oleh infeksi HIV. HIV adalah suatu *retrovirus* yang berasal dari famili *retroviridae* genus *lentivirus* dan terdiri dari dua tipe utama pada manusia yaitu HIV-1 dan HIV-2 ⁽¹⁾. Infeksi HIV yang banyak terjadi di negara berkembang mendorong suatu kebutuhan pemeriksaan laboratorium yang murah dan terjangkau. Direktorat Jenderal Penanggulangan Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Indonesia melaporkan bahwa sampai Desember 2012 terdapat 42.887 orang menderita AIDS dan 98.390 orang terinfeksi HIV dengan prevalensi tertinggi pada daerah Papua ⁽²⁾.

Target utama dari infeksi HIV adalah melalui sel CD4. Sel ini secara selektif berkurang jumlahnya baik akibat efek langsung dari virus ataupun reaksi imun dari tubuh ⁽³⁾. Infeksi HIV mengakibatkan aktivasi kronik dari sistem imun yang mengakibatkan disfungsi dari sistem imun. Aktivasi sistem imun ini dilihat salah satunya dari peningkatan proliferasi limfosit T, tetapi dari proliferasi limfosit T tersebut ditemukan terjadinya penurunan jumlah CD4 dan peningkatan jumlah CD8 ⁽⁴⁾.

Berkurangnya sel CD4 mengakibatkan berkurangnya TLC seperti yang dibuktikan oleh Alavi et al. bahwa TLC dapat digunakan sebagai pemeriksaan pengganti jumlah CD4 dalam pemantauan infeksi HIV ⁽⁵⁾. Penelitian Ray et al. memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan jumlah CD8 hampir dua kali lipat pada pasien terinfeksi HIV dibandingkan kontrol orang HIV negatif ⁽⁶⁾. Beberapa hasil penelitian menyebutkan hasil korelasi yang berbeda antara jumlah CD4 dan TLC dari korelasi baik hingga ke lemah. Beberapa penelitian juga menyebutkan terjadi peningkatan jumlah CD8 pada pasien terinfeksi HIV sedangkan TLC dipengaruhi oleh jumlah CD4 dan jumlah CD8, peningkatan jumlah

CD8 dapat mengaburkan penurunan jumlah CD4.

TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui korelasi TLC dengan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS dan mengetahui pengaruh stadium klinis terhadap korelasi TLC dan jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS.

ALAT, BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* menggunakan data rekam medis dari Klinik Teratai Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin di Bandung. Sampel penelitian merupakan hasil pemeriksaan laboratorium dari spesimen darah pasien terinfeksi HIV yang datang ke Klinik Teratai Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dari bulan Maret 2007 sampai dengan Agustus 2009 dengan hasil tes HIV positif dan belum memulai terapi antiretroviral

Data dibagi berdasarkan stadium klinis WHO menjadi 4 kelompok, masing-masing untuk stadium klinis 1, 2, 3, dan 4. Data pada tiap kelompok dianalisis menggunakan analisis korelasi *Pearson* untuk melihat *Pearson's product-moment correlation coefficient* tiap kelompok. Koefisien korelasi tiap kelompok dibandingkan menggunakan *Fisher's r-to-z transformation* untuk melihat perbedaan korelasi antar kelompok.

Tabel 1 Skala Korelasi Penelitian

Koefisien Korelasi	Interpretasi
0 - 0,20	Korelasi Sangat Lemah
0,20 - 0,40	Korelasi Lemah
0,40 - 0,70	Korelasi Sedang
0,70 - 0,90	Korelasi Kuat
0,90 - 1,00	Korelasi Sangat Kuat

Tabel 2 Korelasi antara Jumlah CD4 dan TLC pada Subjek Penelitian

Stadium 1		Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4	
r	p	r	p	r	p	r	p
0,665	<0,01	0,651	<0,01	0,684	<0,01	0,501	<0,01

HASIL PENELITIAN

Antara tanggal 13 Agustus 2007 sampai dengan tanggal 31 Maret 2009 diperoleh 931 subjek penelitian. Subjek yang memenuhi syarat penelitian ini berjumlah 350 orang yang dibagi dalam 4 stadium klinis. Stadium 1 sebanyak 106 subjek, stadium 2 sebanyak 23 subjek, stadium 3 sebanyak 89 subjek, dan stadium 4 sebanyak 132 subjek.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan jumlah CD4 & TLC dan penentuan stadium klinis tiap subjek penelitian. Analisis statistik dilakukan untuk menentukan korelasi antara jumlah CD4 dengan TLC pada keseluruhan subjek penelitian dan setelah dibagi per stadium klinis. Korelasi dinilai menggunakan korelasi *Pearson* sedangkan perbandingan antar korelasi dinilai menggunakan *Fisher's Z - Transformation*. Korelasi antara jumlah CD4 dan TLC dapat dilihat pada tabel 2.

Pada stadium 1 jumlah CD4 memiliki korelasi yang sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,665$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 2 jumlah CD4 memiliki korelasi yang sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,651$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 3 jumlah CD4 memiliki korelasi yang sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,684$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 4 jumlah CD4 memiliki korelasi sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,501$ dan $p < 0,01$).

Pada tabel 3 terlihat bahwa korelasi antara jumlah CD4 dan TLC per stadium klinis mengalami penurunan terutama pada stadium 4 walaupun secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan.

Tabel 4 memperlihatkan koefisien determinasi antara jumlah CD4 dan TLC. Pada stadium 1 didapat $R^2 = 0,442$ (44,2%), stadium 2 didapat $R^2 = 0,424$ (42,4%), stadium 3 didapat $R^2 = 0,468$ (46,8%), dan pada stadium 4 didapat $R^2 = 0,251$ (25,1%).

Gambar 1 memperlihatkan persentase pasien yang harus mulai terapi namun tidak mendapat terapi yaitu 22% (76 pasien) dari keseluruhan subjek.

PEMBAHASAN

Pada tabel 2 terlihat bahwa terdapat korelasi yang baik dan secara statistik signifikan antara jumlah CD4 dan TLC pada seluruh stadium infeksi HIV. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan jumlah CD4 juga diikuti oleh penurunan TLC.

CD4 merupakan salah satu bagian dari limfosit T. Limfosit terdiri atas dua subtipe yaitu limfosit B yang merupakan sel primer dari sistem pertahanan humoral dan limfosit T yang merupakan sel primer dari sistem pertahanan seluler. Limfosit terdiri atas 3% - 21% sel B dan 20% - 80% sel T. Sel T terdiri atas 34% - 67% sel CD4 dan 10% - 42% sel CD8 (7). Mekanisme berkurangnya sel CD4 pada pasien terinfeksi HIV dapat dibagi menjadi tiga kategori umum yaitu efek langsung dari replikasi virus, efek

Tabel 3 Perbandingan Korelasi Antara Jumlah CD4 dan TLC Per stadium Klinis

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	One-tailed p value
n	106	23	89	132	p>0,05
r	0,665	0,651	0,684	0,504	

tidak langsung, dan efek sistemik virus pada *turnover* selular. Efek langsung terjadi karena HIV menginfeksi sel CD4 yang teraktivasi, sel yang terinfeksi ini dapat mati akibat efek sitopatik langsung dari HIV atau akibat respon sel sitotoksik (CD8) terhadap sel yang terinfeksi. Efek tidak langsung HIV dalam mengurangi jumlah sel CD4 disebut juga sebagai *bystander effect*. Efek sistemik virus terutama ditemukan pada *turnover* sel T. Pada sel T didapatkan peningkatan proliferasi dari sel diikuti dengan peningkatan kematian sel ⁽¹⁾.

Pada tabel 3 terlihat bahwa pada stadium 1 jumlah CD4 memiliki korelasi yang sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,665$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 2 jumlah CD4 memiliki korelasi yang sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,651$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 3 jumlah CD4 memiliki korelasi yang sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,684$ dan $p < 0,01$). Pada stadium 4 jumlah CD4 memiliki korelasi sedang dan secara statistik sangat signifikan dengan TLC ($r = 0,501$ dan $p < 0,01$). Data ini menunjukkan bahwa seiring berjalannya penyakit jumlah CD4 mengalami penurunan korelasi dengan TLC tetapi perbedaan korelasi antar stadium secara statistik tidak berbeda nyata ($p > 0,05$). Hal ini dapat dijelaskan dari penelitian Ray *et al.* yang menyatakan bahwa peningkatan CD8 telah terjadi dari stadium awal (asimtomatik) dari infeksi HIV sehingga dengan semakin beratnya stadium klinis faktor yang paling berpengaruh hanya penurunan jumlah CD4 ⁽⁶⁾.

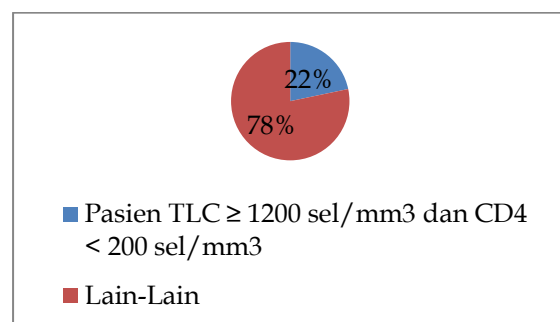
Tabel 4 menunjukkan koefisien determinasi dari korelasi jumlah CD4 dan TLC pada penelitian ini. Koefisien determinasi adalah persentase dari variasi nilai variabel dependen yang dapat dijelaskan oleh variasi dari nilai variabel independen. Dalam penelitian ini koefisien determinasi menunjukkan

Tabel 4 Koefisien Determinasi dari Korelasi Jumlah CD4 dan TLC

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
r^2	0,442	0,424	0,468	0,251

persentase dari variasi nilai jumlah CD4 yang dapat dijelaskan oleh variasi dari nilai TLC. Pada stadium 1 didapatkan bahwa 44,2% variasi jumlah CD4 dapat dijelaskan oleh variasi dari TLC, stadium 2 didapatkan bahwa 42,4% variasi jumlah CD4 dapat dijelaskan oleh variasi dari TLC, stadium 3 didapatkan bahwa 46,8 % variasi jumlah CD4 dapat dijelaskan oleh TLC, sedangkan pada stadium 4 hanya 25,1% dari variabel CD4 yang dapat dijelaskan oleh TLC. Hasil ini menunjukkan bahwa walaupun koefisien korelasi dari jumlah CD4 dan TLC sedang hingga kuat, didapatkan korelasi tersebut hanya dapat menjelaskan kurang dari 50% data. Penggunaan TLC sebagai pengganti jumlah CD4 tidak dianjurkan karena besarnya kemungkinan adanya pasien yang tidak mendapat terapi antiretroviral pada saat yang tepat.

Diagram 1 menunjukkan bahwa walaupun koefisien korelasi antara jumlah CD4 dan TLC kuat pada seluruh subjek penelitian, dari keseluruhan subjek 22% yang harus menerima terapi tidak mendapat terapi karena $TLC \geq 1200$ sel/ mm^3 walaupun $CD4 < 200$ sel/ mm^3 . Hasil ini menunjukkan penggunaan TLC sebagai pengganti pemeriksaan CD4 melewatkan 22% pasien HIV/AIDS dalam memulai terapi antiretroviral.



Gambar 1 Persentase Subjek Penelitian Yang Tepat Memulai Terapi dan Tidak Mendapat Terapi

SIMPULAN

Terdapat korelasi antara jumlah CD4 dan TLC pada pasien HIV/AIDS. Tidak terdapat penurunan korelasi secara nyata antara jumlah CD4 dan TLC pada pasien HIV/AIDS dengan semakin beratnya stadium klinis menurut WHO.

SARAN

Walaupun ditemukan korelasi antara jumlah CD4 dan TLC tetapi tidak menutup kemungkinan saat penggunaan klinis pemeriksaan TLC untuk inisiasi terapi ada pasien yang terlambat menerima terapi. Pada penelitian ini ditemukan 22% pasien harus memulai terapi tetapi tidak menerima terapi. Penggunaan TLC sebagai pengganti pemeriksaan jumlah CD4 sudah tidak dianjurkan menurut panduan WHO tahun 2010 namun pada daerah fasilitas terbatas pemeriksaan TLC masih lebih mudah didapat daripada CD4. Penggunaan TLC sebagai pengganti CD4 juga harus diteliti lebih lanjut karena penelitian ini hanya membuktikan terdapat korelasi antara jumlah CD4 dan TLC tetapi tidak membuktikan sensitivitas dan spesifisitas TLC dalam memprediksi jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS.

Dengan kemajuan teknologi penghitungan CD4 penggunaan pemeriksaan *point-of-care* dapat lebih menjangkau daerah dengan fasilitas terbatas dan dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan jumlah CD4 bakumas menggunakan *flow cytometry* dan pengganti pemeriksaan TLC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually Transmitted Disease. 4th ed: The McGraw-Hills Companies; 2008.
2. Indonesia DJPPdPLKK. Statistik Kasus HIV AIDS Indonesia. 2013. 5 July 2013.
3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed: Elsevier; 2012.
4. Catalfamo M, Di Mascio M, Hu Z, Srinivasula S, Thaker V, Adelsberger J, et al. HIV infection-associated immune activation occurs by two distinct pathways that differentially affect CD4 and CD8 T cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008 December 16, 2008;105(50):19851-6.
5. Alavi SM, Ahmadi F, Farhadi M. Correlation between Total Lymphocyte Count, Hemoglobin, Hematocrit and CD4 Count in HIV/AIDS Patients. Acta Medica Iranica. 2009;47(1):1-4.
6. Ray K, Gupta S, Bala M, Muralidhar S, Kumar J. CD4/CD8 lymphocyte counts in healthy, HIV-positive individuals & AIDS patients. The Indian journal of medical research. 2006;124(3):319.
7. Wilson DD. Manual of Laboratory & Diagnostic Tests: The McGraw-Hill's Companies; 2008.