

# Pengaruh Status Gizi terhadap Nilai CD4 pada Anak dengan Sindrom Imunodefisiensi Akuisita di Rumah Sakit Wangaya Kota Denpasar

Ni Putu Gladys Arys Paramerta, I Wayan Bikin Suryawan, Made Ratna Dewi  
Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar, Bali

**Latar belakang.** *Human immunodeficiency virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome* pada anak merupakan masalah kesehatan global yang serius. Penurunan sistem imun yang diukur melalui nilai CD4 seringkali diperparah oleh status gizi yang buruk, yang dapat memengaruhi perkembangan penyakit dan kualitas hidup pasien. Studi tentang hubungan antara status gizi dan nilai CD4 pada anak dengan HIV/AIDS masih terbatas.

**Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan Sindrom Imunodefisiensi Akuisita.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional dengan penegakan potong lintang. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret 2023 – Juni 2023.

**Hasil.** Sebanyak 36 pasien anak dengan Sindrom Imunodefisiensi Akuisita dilibatkan dalam penelitian ini. Berdasarkan analisis deskriptif, rerata usia pasien sebesar  $9,25 \pm 2,99$  tahun. Selain itu, sebagian besar pasien merupakan perempuan, yakni sebanyak 19 pasien (52,8%) sedangkan untuk pasien laki-laki sebanyak 17 pasien (47,2%). Sebagian besar pasien memiliki nilai CD4 normal, yakni sebesar 27 pasien (75,0%), sedangkan pasien yang memiliki nilai CD4 rendah, yakni sebesar 9 pasien (25,0%). Hasil analisis *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan Sindrom Imunodefisiensi Akuisita ( $p=0,079$ ; *two-tailed*).

**Kesimpulan.** Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan Sindrom Imunodefisiensi Akuisita. **Sari Pediatri** 2024;26(2):80-4

**Kata kunci:** anak, CD4, gizi, HIV, SIDA

# The Effect of Nutritional Status on CD4 Values in Children with Acquired Immunodeficiency Syndrome at Wangaya Public Hospital Denpasar City

Ni Putu Gladys Arys Paramerta, I Wayan Bikin Suryawan, Made Ratna Dewi

**Background.** Human immunodeficiency virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome in children is a serious global health problem. Immune system decline as measured by CD4 values is often exacerbated by poor nutritional status, which can affect disease progression and patient quality of life. Studies on the relationship between nutritional status and CD4 values in children with HIV/AIDS are still limited. **Objective.** The objective of this research is to determine the relationship between nutritional status and CD4 values in pediatric patients with AIDS.

**Methods.** This study utilized an observational analytical research design with a cross-sectional approach to investigate the relationship between nutritional status and CD4 values in pediatric patients with AIDS, this study was conducted from March 2023 to June 2023.

**Result.** A total of 36 pediatric patients with AIDS were involved in this study. Based on descriptive analysis, the mean age of the patients was  $9,25 \pm 2,99$  years. Additionally, most of the patients were females, comprising 19 patients (52,8%), while male patients numbered 17 (47,2%). The majority of patients had normal CD4 values, with 27 patients (75,0%), while 9 patients (25,0%) had low CD4 values. The Chi-square analysis results indicated that there was no significant associations between nutritional status and CD4 values in pediatric patients with AIDS ( $p=0,079$ ; *two-tailed*).

**Conclusion.** There is no significant relationship between nutritional status and CD4 values in pediatric patients with AIDS. **Sari Pediatri** 2024;26(2):80-4

**Keywords:** child, CD4, nutrition, HIV, AIDS

---

**Alamat korespondensi:** Ni Putu Gladys Arys Paramerta. KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Wangaya Denpasar, Bali. Jl. Kartini No.133, Dauh Puri Kaja, Kota Denpasar, Bali 80231, Indonesia. Email: [gladysprmerta@gmail.com](mailto:gladysprmerta@gmail.com)

**H**uman Immunodeficiency Virus (HIV) adalah retrovirus berselubung yang mengandung dua salinan genom RNA beruntai tunggal, menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), tahap akhir dari infeksi HIV. Dua hingga empat minggu setelah HIV memasuki tubuh, pasien mungkin mengalami gejala infeksi primer, diikuti infeksi HIV kronis yang dapat berlangsung puluhan tahun.<sup>1</sup> Salah satu penanda AIDS ditandai dengan infeksi oportunistik dan tumor yang biasanya berakibat fatal tanpa pengobatan.<sup>3,4</sup>

Pada akhir tahun 2021, sekitar 38,4 juta orang di seluruh dunia hidup dengan HIV. Afrika adalah wilayah dengan dampak terparah, hampir satu dari setiap 25 orang dewasa hidup dengan HIV, menyumbang lebih dari dua pertiga dari total orang yang hidup dengan HIV di seluruh dunia.<sup>5</sup> Di Indonesia, jumlah anak berusia 15-19 tahun yang terinfeksi HIV terus meningkat, dengan prevalensi 3,2-3,8% setiap tahun. Pada tahun 2017, terdapat 7.329 anak terinfeksi HIV dan 2.355 di antaranya menderita AIDS. Di Bali, anak usia 0-19 tahun yang terinfeksi HIV mencapai 3,6% sementara yang menderita AIDS sebesar 5,44% dari total kasus.<sup>6-8</sup>

Penularan vertikal adalah rute utama penularan HIV pada anak-anak, baik melalui plasenta saat kehamilan, persalinan, atau pasca natal melalui ASI. Anak-anak juga dapat terinfeksi melalui transmisi horizontal yang jarang, seperti infus produk darah terkontaminasi dan peralatan medis tidak steril.<sup>9</sup> *Human Immunodeficiency Virus* menempel pada molekul CD4 yang merupakan koreseptor kemokin, dan nilai CD4 adalah indikator fungsi imunitas pada pasien HIV serta kebutuhan profilaksis infeksi oportunistik. Molekul CD4 memediasi adhesi molekul kompleks histokompatibilitas utama, dan sel T CD4 yang terinfeksi HIV berkembang biak dengan cepat selama infeksi akut, menyebabkan viremia tinggi dan kerusakan sel T CD4.<sup>10</sup>

Status gizi anak dengan SIDA berkaitan erat dengan nilai CD4. Malnutrisi dapat memengaruhi predisposisi infeksi, memperparah penyakit, dan memengaruhi pemulihan dari infeksi, menjadi komplikasi umum pada infeksi HIV/AIDS.<sup>11</sup> Nilai CD4 yang rendah berhubungan dengan viral load tinggi serta rendahnya tingkat vitamin A, D, E, dan seng pada anak yang terinfeksi HIV.<sup>12</sup> Penurunan jumlah CD4 segera setelah infeksi HIV akut adalah ciri khas infeksi HIV, dengan pasien HIV mengalami penurunan jumlah limfosit B, CD8, dan CD4.<sup>13</sup> Pasien HIV dengan

infeksi oportunistik memiliki kadar CD4 rendah, menunjukkan pentingnya menganalisis status nutrisi pasien anak untuk mencegah perkembangan infeksi oportunistik dan meningkatkan prognosis.<sup>14</sup>

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan Sindrom Imunodefisiensi Akuisita (SIDA).

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan penegakan potong lintang untuk mengetahui hubungan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA. Metode pengumpulan data dilakukan melalui pengamatan yang hanya dilakukan satu kali pada satu waktu tertentu, dengan menggunakan data rekam medis.

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Wangaya Denpasar dari bulan Maret hingga Juni 2023. Tahapan penelitian meliputi pembuatan proposal, pengajuan kode etik, penyerahan surat izin kepada pihak rumah sakit, pengumpulan data, pengolahan data, dan penulisan laporan hasil penelitian. Kriteria inklusi adalah pasien anak yang berusia 1-18 tahun yang menjalani pengobatan di RSUD Wangaya Denpasar yang telah terdiagnosis SIDA sebelum atau selama periode penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien anak dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

Klasifikasi status gizi anak ditentukan pada pedoman World Health Organization (WHO) dan Centers for Disease Control and Prevention (CDC) yang memperhitungkan usia dan jenis kelamin anak. Kurva pertumbuhan digunakan sebagai dasar pembagian status gizi anak.

Jumlah CD4 ditentukan dengan menggunakan *flow cytometry*. Spesimen untuk mengukur jumlah CD4 dikumpulkan melalui pengambilan darah standar dan diproses dalam waktu 18 jam setelah pengambilan spesimen. Pengukuran jumlah CD4 melalui *flow cytometry* dilaporkan dalam bentuk persentase, yang kemudian dikalikan dengan jumlah total sel darah putih untuk mendapatkan jumlah CD4 absolut.

Data sekunder yang diperoleh dari buku register dan rekam medis pasien, yang kemudian dikumpulkan menjadi satu database menggunakan program Microsoft Excel. Data tersebut diolah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, dan nama pasien diubah menjadi angka

untuk melindungi kerahasiaan data pasien. Data yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dianalisis lebih lanjut menggunakan program SPSS versi 26 dengan uji *chi-square*. Hubungan dinyatakan signifikan apabila nilai  $p < 0,05$  dengan derajat kepercayaan 95%.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik RSUD Wangaya Kota Denpasar dengan nomer refrensi No.021/ IV.5/ KEP/ RSW/ 2023.

## Hasil

Subjek penelitian dipilih dengan metode *consecutive sampling*, yaitu setiap subjek yang memenuhi kriteria penelitian diikutsertakan hingga memenuhi jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi. Sebanyak 36 pasien anak dengan SIDA dilibatkan dalam penelitian ini. Berdasarkan analisis deskriptif, rerata usia pasien sebesar  $9,25 \pm 2,99$  tahun. Mayoritas pasien adalah perempuan berjumlah 19 pasien (52,8%), sedangkan laki-laki berjumlah 17 pasien (47,2%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek	N	(%) atau rerata $\pm$ SD
Usia (tahun)		9,25 $\pm$ 2,99
Jenis kelamin		
Perempuan	19	52,8
Laki-laki	17	47,2
Total	36	100,0

Berdasarkan Tabel 2, sebagian besar pasien memiliki status gizi baik, yaitu 26 pasien (72,2%), sementara pasien dengan status gizi tidak baik yakni sebesar 10 pasien (27,8%).

Tabel 2. Gambaran status gizi pada pasien anak dengan SIDA

Status gizi	N	(%)
Tidak baik	10	27,8
Baik	26	72,2
Total	36	100,0

Berdasarkan Tabel 3, sebagian besar pasien memiliki nilai CD4 normal, yaitu 27 pasien (75,0%), sedangkan pasien dengan nilai CD4 rendah berjumlah 9 pasien (25,0%).

Tabel 3. Gambaran nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA

Nilai CD4	N	(%)
Rendah (<500 sel/mm <sup>3</sup> )	9	25,0
Normal (>500 sel/mm <sup>3</sup> )	27	75,0
Total	36	100,0

Berdasarkan analisis bivariat terhadap hubungan status gizi dan nilai CD4 pasien, sebagian besar pasien dengan status gizi baik memiliki nilai CD4 normal, yaitu sebanyak 22 pasien. Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA ( $p=0,079$ ; *two-tailed*) (Tabel 4). Artinya, meskipun terdapat kecenderungan bahwa anak dengan status gizi baik cenderung memiliki nilai CD4 yang normal, hasil ini tidak cukup kuat secara statistik untuk menyatakan adanya hubungan yang signifikan

Tabel 4. Hubungan status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA

Status gizi	Nilai CD4		Total	p
	Rendah	Normal		
Tidak baik	5 (50,0)	5 (50,0)	10 (100,0)	0,079
Baik	4 (15,4)	22 (84,6)	26 (100,0)	

## Pembahasan

Rerata usia pasien sebesar  $9,25 \pm 2,99$  tahun, sedikit berbeda dengan penelitian Sitorus yang menemukan rerata usia  $6,86 \pm 4,98$  tahun. Anak dengan HIV cenderung mengalami infeksi dari ibunya yang positif HIV. Semua bayi yang lahir dari ibu HIV menerima profilaksis zidovudine dan ASI eksklusif selama 6 bulan pertama kehidupan. Rekomendasi WHO juga menyebutkan bahwa bayi yang lahir dari ibu dengan HIV dilakukan tes HIV pada usia dua bulan, selama menyusui, dan ketika menyusui berakhir karena risiko penularan yang berkelanjutan.<sup>15</sup>

Mayoritas pasien adalah perempuan (52,8%), sejalan dengan penelitian Widyaningsih dkk<sup>16</sup> yang melaporkan bahwa mayoritas pasien perempuan (74,07%) Secara biologis, perempuan memiliki risiko lebih tinggi terhadap infeksi HIV karena lebih banyak area lendir yang terpapar selama penetrasi. Namun, hubungan antara gender dan infeksi HIV pada anak masih perlu penelitian lebih lanjut.<sup>17</sup>

Sebagian besar pasien memiliki status gizi baik (72,2%), sedikit berbeda dengan penelitian Indrawanti dkk<sup>18</sup> yang melaporkan 30,4%. Berbagai faktor, seperti kandidiasis oraldan diare dapat memengaruhi status gizi. Status gizi yang baik kemungkinan besar didukung oleh akses terapi serta dukungan sosial dan finansial.

Mayoritas pasien memiliki nilai CD4 normal (75,0%), hasil yang sejalan dengan penelitian Swity dkk<sup>19</sup> yang juga menemukan rata-rata nilai CD4 normal (444,3 mm<sup>3</sup>) pada pasien anak dengan HIV. Faktor-faktor seperti infeksi, obat-obatan, atau kondisi kronis lainnya dapat menyebabkan perubahan pada jumlah sel darah putih yang terukur. Leukositosis dapat meningkatkan jumlah CD4 absolut, sedangkan leukopenia dapat menurunkan jumlah CD4.<sup>10</sup>

Penelitian ini menemukan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA. Meskipun anak dengan status gizi baik cenderung memiliki nilai CD4 normal, hasil ini tidak cukup kuat secara statistik. Ketidaksignifikan ini mungkin disebabkan oleh ukuran sampel yang terbatas dan variasi dalam kondisi kesehatan dan pengobatan pasien yang tidak terkontrol dalam penelitian. Selain itu, faktor-faktor lain, seperti inflamasi sistemik dan variasi imunologis juga dapat mempengaruhi hubungan ini.<sup>20</sup>

Penelitian lain menunjukkan bahwa malnutrisi terkait dengan penurunan pemulihan imunitas CD4 setelah 48 minggu terapi ART dan meningkatkan risiko malnutrisi pada anak dengan SIDA sebesar 1,72 kali.<sup>21,24</sup> Penelitian lainnya juga menemukan bahwa status gizi berhubungan dengan nilai CD4 pada anak dengan SIDA. Anak dengan malnutrisi berat tidak memiliki nilai CD4 yang tinggi. Jumlah CD4 yang rendah dikaitkan dengan stadium infeksi yang lebih lanjut dan frekuensi infeksi oportunistik yang lebih tinggi, yang memengaruhi status gizi dengan meningkatkan metabolisme dan mengurangi asupan makanan karena demam, lesi mulut, esofagus, anoreksia, dan diare.<sup>23</sup>

Malnutrisi dapat menjadi predisposisi infeksi, menyebabkan penyakit yang parah, dan memengaruhi pemulihan dari infeksi. Interaksi antara kekurangan gizi dan infeksi HIV bersifat kompleks, tetapi keduanya saling melemahkan sistem imunitas tubuh dan mempersulit pengobatan dengan memengaruhi penyerapan obat serta gizi.<sup>11</sup>

Lebih dari 90% anak dengan SIDA mengalami keterlambatan pertumbuhan. Faktor utama termasuk

status sosial ekonomi yang buruk, asupan gizi yang buruk, malabsorpsi, dan penyakit itu sendiri.<sup>11</sup> Anak dengan SIDA dan penurunan berat badan parah memiliki kebutuhan energi 50-100% di atas normal karena gangguan penyerapan atau pemanfaatan mikronutrien.<sup>24</sup> Anak dengan gizi buruk dan SIDA menunjukkan hubungan antara kadar CD4 yang rendah dengan infeksi HIV.<sup>11</sup>

Anak-anak dengan stunting memiliki jumlah CD4 rata-rata yang lebih rendah, menunjukkan perkembangan penyakit lebih lanjut. *Viral load* HIV pada kelompok ini lebih tinggi seiring dengan jumlah CD4 yang lebih rendah. *Viral load* yang lebih tinggi signifikan pada anak dengan defisiensi vitamin D dibandingkan anak tanpa defisiensi vitamin D, sementara *viral load* pada anak dengan atau tanpa *wasting* atau anemia adalah sebanding. Tingkat vitamin A yang rendah dikaitkan dengan jumlah CD4 yang lebih rendah dan *viral load* HIV yang lebih tinggi.<sup>24</sup> Dukungan gizi dan suplementasi mikronutrien dapat menunda perkembangan penyakit dengan meningkatkan CD4 dan menurunkan *viral load*.

Variasi imunologis seperti inflamasi sistemik, peningkatan konsentrasi mediator proinflamasi, dan gangguan respon imun seluler juga dikaitkan dengan status gizi malnutrisi, yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, terutama bila diperburuk oleh HIV.<sup>25</sup> Virus HIV melemahkan sistem imunitas dengan menyerang sel T CD4, menyebabkan infeksi oportunistik.<sup>21</sup> Adapun keterbatasan dalam penelitian ini, yaitu penelitian ini belum dapat menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah populasi yang terbatas dan terdapat kemungkinan terjadinya ketidakakuratan dalam pengukuran status gizi pasien. Penelitian ini juga tidak dapat menggambarkan mekanisme sebab akibat dan tidak dapat menggambarkan perjalanan suatu penyakit dikarenakan desain studi yang digunakan.

## Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi dengan nilai CD4 pada pasien anak dengan SIDA. Diperlukan penelitian tambahan untuk mengetahui variabel kontributor lain yang dapat memengaruhi hubungan antara status gizi dan nilai CD4 pada pasien

anak dengan SIDA, seperti faktor-faktor dietetik, aktivitas fisik, dan dampak terapi.

## Daftar pustaka

1. Brew BJ, Garber JY. Neurologic sequelae of primary HIV infection [Internet]. Edisi pertama. Vol. 152, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V; 2018.h.65-74.
2. Capriotti T. HIV AIDS. Home healthcare now. Home Healthc Now 2018;36:348-55.
3. Pires CAA, Noronha MAN, Monteiro JCMS, da Costa ALC, Abreu Júnior JM de C. Kaposi's sarcoma in persons living with HIV/AIDS: A case series in a tertiary referral hospital. An Bras Dermatol 2018;93:524-8.
4. Javadi S, Menias CO, Karbasian N, Shaaban A, Shah K, Osman A, dkk. HIV-related malignancies and mimics: Imaging findings and management. Radiographics 2018;38:2051-68.
5. WHO. HIV [Internet]. 2022 Diakses 19 Maret 2023. Didapat dari: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Global situation and trends%3A,at the end of 2021](https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Global%20situation%20and%20trends%3A,at%20the%20end%20of%202021).
6. UNICEF. Global and regional trends [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 19]. Didapat dari: <https://data.unicef.org/topic/biv-aids/global-regional-trends/>.
7. Naully PG, Romlah S. Prevalensi HIV dan HBV pada Kalangan Remaja. J Kesehat 2018;9:280-8.
8. Dinas Kesehatan Provinsi Bali. Profil kesehatan Bali Tahun 2021 [Internet]. Denpasar: Dinkes Prov Bali; 2022.
9. Myburgh D, Rabie H, Slogrove AL, Edson C, Cotton MF, Dramowski A. Horizontal HIV transmission to children of HIV-uninfected mothers: A case series and review of the global literature. Int J Infect Dis 2020;98:315-20.
10. Li R, Duffee D, Gbadamosi-Akindele MF. CD4 Count. Dalam: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
11. Lodha R, Kabra SK. Health & nutritional status of HIV infected children. Indian J Med Res 2015;141:10-2.
12. Steenkamp L, Dannhauser A, Walsh D, Joubert G, Veldman FJ, Van Der Watt E, dkk. Nutritional, immune, micronutrient and health status of HIV-infected children in care centres in Mangaung. South African J Clin Nutr 2009;22:131-6.
13. Thimmapuram R, Lanka S, Esswein A, Dall L. Correlation of nutrition with immune status in human immunodeficiency virus outpatients. Mo Med 2019;116:336-9.
14. Verma R. Decline in CD4 counts in HIV patients. Med J Armed Forces India 2014;70:301.
15. Elia M. Defining, Recognizing, and reporting malnutrition. Int J Low Extrem Wounds 2017;16:230-7.
16. Widyaningsih R, Widhiani A, Citraresmi E. Ko-infeksi tuberkulosis dan HIV pada anak. Sari Pediatri 2016;13:55.
17. Azza A. Beban Perempuan penderita HIV/AIDS dalam perspektif gender. J Ners 2010;5:118126.
18. Indrawanti R, Arguni E, Laksanawati IS, Puspitasari D, Husada D. Status gizi dan gambaran klinis penyakit pada pasien HIV anak awal terdiagnosis. J Gizi Klin Indones 2021;17:125-32.
19. Swity AF, Setiabudi D, Garna H. Korelasi total lymphocyte count terhadap CD4 pada anak dengan infeksi human immunodeficiency virus. Sari Pediatri 2016;15:81-6.
20. Fitriani D, Nadhiroh SR, Triyono EA. Correlations between nutritional status changes with number of CD4 cell changes in HIV / AIDS patients. Folia Medica Indones 2013;49:155-62.
21. Fabusoro OK, Mejia LA. Nutrition in HIV-infected infants and children: Current knowledge, existing challenges, and new dietary management opportunities. Adv Nutr 2021;12:1424-37.
22. Mengist B, Terefe TF. Nutritional status of human immune virus-infected under-five children in North West Ethiopia. Int J Africa Nurs Sci 2022;16:100431.
23. Almeida AMR, Dos Santos ACO. Nutritional status and CD4 cell counts in patients with HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy. Heal HIV Infected People Food, Nutr Lifestyle with Antiretrovir Drugs 2015;1:243-52.
24. Swetha GK, Hemalatha R, Prasad UV, Murali V, Damayanti K, Bhaskar V. Health & nutritional status of HIV infected children in Hyderabad, India. Indian J Med Res Suppl 2015;141:46-54.
25. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. Trends Immunol 2016;37:386-98.