

**TESIS**

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI GANGGUAN  
FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN INFEKSI *HUMAN  
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)* DI MAKASSAR**

***FACTORS ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT  
AMONG HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)  
INFECTED PATIENTS IN MAKASSAR***

**Disusun dan diajukan oleh**

**ISWAHYUDHI  
C101216112**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI GANGGUAN  
FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN INFEKSI *HUMAN  
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)* DI MAKASSAR**

***FACTORS ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT  
AMONG HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)  
INFECTED PATIENTS IN MAKASSAR***

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**ISWAHYUDHI**

**C101216112**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN *INFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* (HIV) DI MAKASSAR**

**FACTORS ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT AMONG HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTED PATIENTS IN MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

**ISWAHYUDHI**

Nomor Pokok : C101 216 112

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 24 Mei 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI  
NIP. 197006132018015001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ  
NIP. 197001142001122001

Ketua Program Studi



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP  
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd  
NIP. 196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : Iswahyudhi

NIM : C101216112

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya susun ini dengan judul: "Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) di Makassar", adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Mei 2021

Yang menyatakan,



Iswahyudhi

## KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin mengemukakan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulang Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat

berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, KP, SpP (K) dan Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua dan mantan ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Pembimbing Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini.
8. **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** selaku Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini.
9. **Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI dan dr. Rini Rahmawarni Bachtiar, Sp.PD, K-GEH.**
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Kondosapata Mamasa atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yuyu, dan Pak Aca**, pegawai TK-PPDS **Pak Asdagu**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada teman-teman **Angkatan Juli 2016**. Berkat kalian, saya telah bertransformasi menjadi pribadi yang lebih tangguh. Terima kasih atas setiap kebaikan dan motivasi yang telah diberikan.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada istri saya tercinta Titip Gustia Ayu, S.Si., M.Stat. yang telah setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, kedua orang tua dan kedua mertua saya yang selalu mendoakan dan mendukung saya, kedua anak saya Puan Aliya Lituhayu dan Kenji Akhtar Avicenna, serta seluruh keluarga besar yang telah dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Mei 2021

Iswahyudhi



## DAFTAR ISI

JUDUL .....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang Penelitian .....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian .....	3
I.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1 Human Immunodeficiency virus (HIV).....	6
II.1.1 Epidemiologi HIV .....	7
II.1.2 Patofisiologi infeksi HIV.....	8
II.1.3 Stadium klinis infeksi HIV .....	8
II.1.4 Diagnosis HIV .....	10
II.1.5 Terapi ARV .....	11
II.1.1 Neurotoksisitas ARV .....	11
II.2. Fungsi kognitif .....	12
II.2.1. Definisi .....	12
II.2.2. Domain fungsi kognitif.....	12
II.3. Gangguan kognitif pada pasien HIV.....	14
II.3.1. Epidemiologi .....	14

II.3.2. Patofisiologi gangguan kognitif pada infeksi HIV .....	15
II.3.3. Faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pada pasien HIV .....	16
II.3.4. Gambaran klinis Gangguan Kognitif pada Infeksi HIV .....	21
II.4. Diagnosis gangguan fungsi kognitif pada HIV .....	22
<b>BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
III.1. Kerangka teori.....	26
III.2. Kerangka konsep.....	27
III.3. Variabel penelitian.....	27
III.4. Hipotesis penelitian .....	27
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
IV.1. Desain penelitian .....	29
IV.2. Waktu dan tempat penelitian .....	29
IV.3. Populasi dan sampel penelitian.....	29
IV.4. Jumlah sampel penelitian.....	30
IV.5. Cara pengambilan sampel.....	30
IV.6. Prosedur kerja .....	30
IV.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	31
IV.8. Definisi operasional dan kriteria objektif .....	31
IV.9. Pengelolaan dan analisis data .....	34
IV.10. Alur penelitian .....	35
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
V.1. Gambaran umum Subjek Penelitian.....	36
V.2. Analisis hubungan Variabel Bebas dengan Fungsi Kognitif .....	37
V.2. Analisis hubungan Variabel Bebas dengan Fungsi Kognitif .....	37
V.2.1. Hubungan umur dengan fungsi kognitif.....	37
V.2.2. Hubungan jenis kelamin dengan fungsi kognitif.....	38
V.2.3. Hubungan tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif .....	38
V.2.4. Hubungan CD4 sekarang dengan fungsi kognitif .....	38
V.2.5. Hubungan riwayat CD4 terendah dengan fungsi kognitif.....	39
V.2.6. Hubungan koinfeksi hepatitis C dengan fungsi kognitif.....	39
V.2.7. Hubungan anemia dengan fungsi kognitif .....	40
V.2.8. Hubungan hipertensi dengan fungsi kognitif .....	40

V.2.9. Hubungan skor CPE dengan fungsi kognitif.....	41
V.2.10. Hubungan efavirenz dengan fungsi kognitif .....	41
V.3. Analisis Multivariat .....	42
V.4. Analisis Hubungan Kombinasi Umur dan CD4 terendah dengan Fungsi Kognitif.....	43
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>44</b>
VI.1. Prevalensi Gangguan Kognitif pada Pasien HIV .....	44
VI.2. Hubungan Umur dengan Fungsi Kognitif .....	45
VI.3. Hubungan Pendidikan dengan Fungsi Kognitif.....	46
VI.4. Hubungan CD4 sekarang dan Riwayat CD4 terendah dengan Fungsi Kognitif.....	46
VI.5. Hubungan Koinfeksi Hepatitis C dengan Fungsi Kognitif.....	48
VI.6. Hubungan Anemia dengan Fungsi Kognitif .....	49
VI.7. Hubungan Hipertensi dengan Fungsi Kognitif.....	50
VI.8. Hubungan Skor CPE dengan Fungsi Kognitif.....	51
VI.9. Hubungan Efavirenz dengan Fungsi Kognitif.....	51
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>53</b>
VII.1. Ringkasan .....	53
VII.2. Kesimpulan.....	54
VII.3. Saran.....	54
VII.4. Keterbatasan .....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>55</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>62</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Panduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa (termasuk ibu hamil dan menyusui) .....	11
Tabel 2.2. CPE antiretroviral .....	21
Tabel 5.1. Sebaran Kategori Variabel Penelitian .....	37
Tabel 5.2. Hubungan Umur dengan Fungsi kognitif .....	37
Tabel 5.3. Hubungan Jenis Kelamin dengan Fungsi kognitif .....	38
Tabel 5.4. Hubungan Tingkat Pendidikan dengan Fungsi kognitif .....	38
Tabel 5.5. Hubungan CD4 sekarang dengan Fungsi kognitif .....	38
Tabel 5.6. Hubungan Riwayat CD4 terendah dengan Fungsi kognitif .....	39
Tabel 5.7. Hubungan Koinfeksi Hepatitis C dengan Fungsi kognitif .....	40
Tabel 5.8. Hubungan Anemia dengan Fungsi kognitif .....	40
Tabel 5.9. Hubungan Hipertensi dengan Fungsi kognitif .....	41
Tabel 5.10. Hubungan Skor CPE dengan Fungsi kognitif .....	41
Tabel 5.11. Hubungan Efavirenz dengan Fungsi kognitif .....	41
Tabel 5.12. Hasil Analisis Multivariat Variabel yang Signifikan berhubungan dengan fungsi kognitif .....	42
Tabel 5.13. Hubungan Kombinasi Umur dan CD4 Terendah dengan Fungsi Kognitif .....	41

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme neuropatogenik yang berperan dalam terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV .....	16
---	----

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	62
Lampiran 1. Kuesioner Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	63

## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti</b>
AIDS	: <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
ARV	: <i>antiretroviral</i>
CCR5	: <i>chemokine receptor 5</i>
CD4	: <i>cluster of differentiation 4</i>
CPE	: <i>central nervous system penetration effectiveness</i>
CSS	: <i>cairan serebrospinal</i>
CXCR4	: <i>chemokine receptor tipe 4</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
HAND	: <i>HIV associated neurocognitive disorder</i>
HIV	: <i>human immunodeficiency virus</i>
MoCA	: <i>Montreal cognitive assessment</i>
NNRTI	: <i>non nucleotide reverse transcriptase inhibitor</i>
NRTI	: <i>nucleotide reverse transcriptase inhibitor</i>
ODHA	: <i>orang dengan HIV/AIDS</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RT	: <i>reverse transcriptase</i>
SSP	: <i>sistem saraf pusat</i>
UNAIDS	: <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>

## ABSTRAK

**Iswahyudhi**, Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) di Makassar (dibimbing oleh *Sudirman Katu dan Saidah Syamsuddin*)

**Latar belakang:** Berbagai masalah kesehatan terkait infeksi HIV ternyata masih banyak dijumpai di era terapi antiretroviral (ARV), salah satu yang dilaporkan cukup tinggi kejadiannya adalah gangguan fungsi kognitif. Gangguan kognitif pada pasien HIV dihubungkan dengan berbagai faktor seperti usia tua, pendidikan yang rendah, riwayat jumlah CD4 terendah <200 sel/ $\mu$ L, hipertensi, koinfeksi hepatitis C, *Central nervous system Penetration Effectiveness* (CPE) antiretroviral yang rendah, dan penggunaan efavirenz. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan gangguan kognitif pada pasien HIV di Makassar.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan di klinik HIV Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan menggunakan rancangan potong lintang terhadap 93 penderita HIV usia 18-59 tahun yang memenuhi kriteria penelitian. Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan menggunakan instrumen *Montreal cognitive assessment* (MoCA). Uji statistik menggunakan *Chi Square test* dan *Multiple Logistic Regression*, dimana hasil dianggap signifikan bila nilai  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Gangguan fungsi kognitif didapatkan pada 44 (47.3%) subjek. Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang signifikan antara umur ( $p=0.025$ ), kadar CD4 terendah ( $p=0.001$ ), dan anemia ( $p=0.04$ ) dengan gangguan fungsi kognitif. Analisis multivariat menunjukkan faktor yang paling signifikan berpengaruh terhadap gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV adalah riwayat kadar CD4 terendah <200 sel/ $\mu$ L (OR 4,4; 95% CI 1,75 – 11,17) dan umur 41-59 tahun (OR 3,0; 95% CI 1,01 – 8,73).

**Kesimpulan:** Gangguan fungsi kognitif dijumpai pada separuh pasien HIV di Makassar, dimana faktor yang paling berpengaruh secara berturut adalah riwayat CD4 <200 sel/ $\mu$ L dan usia > 40 tahun.

**Kata Kunci:** Gangguan kognitif, HIV, AIDS, MoCA



## ***ABSTRACT***

**Iswahyudhi**, *Factors Associated with Cognitive Impairment among Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infected Patients in Makassar (Supervised by Sudirman Katu and Saidah Syamsuddin)*

**Introduction:** HIV infection and its related complications remain a health problem in developing countries. Cognitive impairment is a complication of HIV infection and often undetected. Untreated cognitive impairment can lead to decreased quality of life. This study aimed to determine the prevalence of cognitive impairment among HIV-infected patients and its associated risk factors.

**Methods:** A cross-sectional study conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar Indonesia, from October to December 2020, involved 93 HIV outpatients aged 18-59. Cognitive impairment was determined by Montreal cognitive assessment (MoCA) test. Blood samples were taken for CD4, anti-HCV, and routine blood tests. Nadir (lowest ever) CD4 and antiretroviral therapy (ART) information were obtained from patient medical records. Data were analyzed using SPSS version 22. The statistical tests used were the Chi-Square test and Multiple Logistic Regression.

**Results:** Cognitive impairment was found in 47.3% of participants. Bivariate analysis found a significant relationship between age 41-59 ( $p = 0.025$ ), nadir CD4 count  $< 200$  cells/ $\mu$ l ( $p = 0.001$ ), and anemia ( $p = 0.04$ ) with cognitive impairment. Multivariate analysis showed that the most significant factors associated with cognitive impairment were nadir CD4 count  $< 200$  cells/ $\mu$ L (OR 4.4; 95% CI 1.75 - 11.17) and age 41-59 (OR 3.0; 95% CI 1.01 - 8.73).

**Conclusions:** Prevalence of cognitive impairment was found high in HIV-infected adults receiving ART. Low nadir CD4 count ( $< 200$  cells/ $\mu$ L) and older age ( $> 40$  years old) were identified as risk factors associated with impaired cognitive function.

**Keywords:** Cognitive impairment, HIV, AIDS, MoCA

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1. Latar Belakang Penelitian**

Epidemi *human immunodeficiency virus* (HIV) masih merupakan masalah kesehatan global terutama di negara-negara berkembang. Berdasarkan data UNAIDS (2019) diperkirakan jumlah penderita HIV di seluruh dunia pada tahun 2018 sebanyak 37,9 juta orang dengan jumlah kasus baru sebanyak 1,7 juta orang. Secara global jumlah kasus baru HIV pertahun terus mengalami penurunan sejak puncaknya tahun 1997.<sup>1</sup> Berkebalikan dengan situasi global, jumlah kasus baru HIV di Indonesia sejak tahun 2005 sampai dengan tahun 2018 justru memiliki grafik yang meningkat. Sampai dengan bulan Juni 2019 jumlah keseluruhan orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di Indonesia dilaporkan sebanyak 349.882 orang. Jumlah ini diperkirakan hanya 60% dari jumlah keseluruhan kasus HIV yang sebenarnya.<sup>2</sup>

Kemajuan dalam pengobatan HIV sejak dimulainya era terapi ARV kombinasi telah menurunkan angka kejadian AIDS dan angka kematian penderita HIV. Kemajuan dalam pengobatan HIV telah mengubah status HIV dari infeksi mematikan menjadi penyakit kronis. Meskipun banyak kemajuan yang telah dicapai pada era terapi ARV, berbagai masalah kesehatan terkait infeksi HIV masih banyak dijumpai diantaranya adalah gangguan kognitif.<sup>3</sup>

Sebelum meluasnya penggunaan ARV, diperkirakan 20% penderita HIV mengalami gangguan kognitif berat (demensia) sebelum meninggal. Sejak diperkenalkannya ARV kejadian demensia pada pasien HIV sudah sangat jarang

dijumpai.<sup>4</sup> Meskipun demikian, gangguan kognitif yang asimtomatik - ringan tetap banyak dijumpai sekalipun pada pasien HIV yang status infeksiya sudah terkontrol, sehingga secara umum angka kejadian gangguan kognitif pada pasien HIV masih tetap tinggi.<sup>5</sup> Prevalensi gangguan kognitif pada penderita HIV di era ARV dari berbagai studi dilaporkan berkisar antara 20-50%. Diperkirakan dari setiap 5 orang penderita HIV didapatkan 1 orang yang mengalami gangguan kognitif.<sup>6</sup>

Secara konvensional gangguan neurokognitif pada penderita HIV terjadi akibat neurotoksisitas langsung virus/protein virus terhadap neuron yang mengakibatkan neuroinflamasi dan berakhir pada cedera neuron.<sup>7,8</sup> Pada era terapi ARV saat ini, gangguan neurokognitif pada pasien HIV dianggap lebih bersifat multifaktorial.<sup>3</sup> Selain faktor virus itu sendiri, beberapa faktor lain yang dilaporkan berhubungan dengan terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV diantaranya: usia >40 tahun<sup>9</sup>, pendidikan yang rendah<sup>10</sup>, riwayat CD4 terendah (nadir) <200 sel/µl<sup>11</sup>, hipertensi<sup>12</sup>, koinfeksi hepatitis C<sup>13</sup>, *Central nervous system Penetration Effectiveness* (CPE) antiretroviral yang rendah<sup>14</sup>, dan penggunaan Efavirenz<sup>15</sup>.

Domain fungsi kognitif yang banyak dilaporkan terganggu pada pasien HIV di era terapi ARV adalah fungsi memori dan fungsi eksekutif. Keluhan yang sering dialami pasien adalah sulit berkonsentrasi, berpikir lambat, mudah lupa, dan perubahan perilaku. Gangguan ini dapat menyebabkan keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari, kesulitan untuk mendapatkan pekerjaan, isolasi sosial, hingga pada akhirnya menurunkan kualitas hidup pasien.<sup>3,16</sup>

*Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) merupakan instrument penilaian fungsi kognitif yang banyak dan mudah digunakan dalam praktek sehari-hari. Beberapa penelitian melaporkan bahwa MoCA memiliki sensitifitas yang cukup tinggi untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien HIV. Hasbun dkk (2012) melaporkan bahwa MoCA memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 40% dalam mendeteksi gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>17</sup> Studi oleh Joska dkk (2016) melaporkan MoCA (sensitivitas 89,32%; spesifisitas 22.45%) memiliki sensitivitas yang paling tinggi untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien HIV, dibandingkan IHDS (sensitivitas 40,95%; spesifisitas 86%), dan MMSE (sensitivitas 23,81%; spesifisitas 97,96%).<sup>18</sup>

Meskipun fungsi kognitif berdampak pada kualitas hidup ODHA, pemeriksaan fungsi kognitif belum menjadi pemeriksaan rutin pada klinik HIV di Indonesia sehingga data mengenai gangguan kognitif pada pasien HIV, khususnya di Makassar, masih sangat terbatas. Selain itu, laporan dari berbagai penelitian menunjukkan perbedaan faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pada tiap populasi pasien HIV. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk meneliti faktor-faktor yang berhubungan dengan gangguan kognitif pada pasien HIV di Makassar.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka rumusan masalah yang peneliti ajukan adalah:

1. Apa saja faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV di Makassar?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **I.3.1. Tujuan Umum:**

Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV di Makassar

#### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisa hubungan usia dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
2. Menganalisa hubungan tingkat pendidikan dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
3. Menganalisa hubungan riwayat kadar CD4 terendah dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
4. Menganalisa hubungan koinfeksi hepatitis C dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
5. Menganalisa hubungan hipertensi dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
6. Menganalisa hubungan anemia dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
7. Menganalisa hubungan skor *central nervous system effectiveness* ARV dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.
8. Menganalisa hubungan penggunaan efavirenz dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **I.4.1. Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai karakteristik gangguan kognitif pada pasien HIV di Makassar agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

### **I.4.2. Manfaat Klinis**

Dengan mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan kognitif pada pasien HIV, diharapkan dapat dilakukan deteksi dan pencegahan lebih dini, sehingga dapat mengurangi morbiditas serta meningkatkan kualitas hidup pasien HIV di Makassar.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)**

HIV adalah suatu virus yang termasuk ke dalam famili *Retrovirus* subfamili *Lentivirus* yang menggunakan *ribonucleic acid* (RNA) sebagai molekul pembawa informasi genetik. HIV memiliki sifat khusus yaitu memiliki enzim unik *reverse transcriptase* (RT). Melalui peran enzim RT ini HIV mampu mengubah informasi genetik dari RNA ke DNA (*deoxyribonucleic acid*) sehingga terbentuk provirus yang diintegrasikan ke dalam inti sel target. HIV juga memiliki kemampuan untuk memanfaatkan mekanisme yang sudah ada di dalam sel target untuk membuat kopi diri sehingga terbentuk virus baru dan matur yang memiliki karakter HIV.<sup>19</sup>

HIV terdiri dari dua tipe virus, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Virus HIV-1 merupakan virus klasik pemicu AIDS yang didapatkan pada sebagian besar populasi dunia, sedangkan HIV-2 didapatkan terutama di daerah Afrika Barat dan umumnya kurang patogenik serta memerlukan waktu yang lebih lama untuk memunculkan gejala dan tanda penyakit.<sup>19</sup>

Infeksi HIV adalah suatu spektrum penyakit yang menyerang sel-sel kekebalan tubuh (dari infeksi primer, dengan atau tanpa sindrom akut, stadium asimtomatik, hingga stadium lanjut). *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) adalah kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh infeksi HIV tahap lanjut.<sup>20</sup>

### **II.1.1. Epidemiologi Infeksi HIV**

Epidemi HIV/AIDS masih merupakan masalah kesehatan global terutama di negara-negara berkembang. Berdasarkan data dari UNAIDS (2019), diperkirakan jumlah penderita HIV di seluruh dunia pada tahun 2018 sebanyak 37,9 juta orang dengan jumlah kasus baru sebanyak 1,7 juta orang. Secara global jumlah kasus baru HIV ini cenderung terus mengalami penurunan sejak puncaknya tahun 1997 (2,9 juta kasus).<sup>1</sup> Meskipun cenderung fluktuatif, data kasus HIV/AIDS di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. Dalam kurun waktu 2009-2019 jumlah kasus HIV di Indonesia mencapai puncaknya pada tahun 2019, yaitu sebanyak 50.282 kasus. Untuk kasus AIDS tertinggi terakhir pada tahun 2013, yaitu 12.214 kasus. Lima provinsi dengan jumlah kasus HIV terbanyak adalah Jawa Timur, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Papua. Provinsi dengan jumlah kasus AIDS terbanyak adalah Jawa Tengah, Papua, Jawa Timur, DKI Jakarta, dan Kepulauan Riau. Berdasarkan data Ditjen P2P yang bersumber dari Sistem Informasi HIV, AIDS, dan IMS (SIHA) tahun 2019, kasus HIV tahun 2019 sebanyak 64,50% adalah laki-lak, begitu juga dengan kasus AIDS sebesar 68,60% pengidapnya adalah laki-laki. Hal ini sejalan dengan hasil laporan HIV berdasarkan jenis kelamin sejak tahun 2008-2019, dimana persentase penderita laki-laki selalu lebih tinggi dari perempuan. Berdasarkan kelompok umur, kelompok umur 25-49 tahun atau usia produktif merupakan umur dengan jumlah penderita infeksi HIV terbanyak setiap tahunnya.<sup>21</sup>



### **II.1.2. Patofisiologi infeksi HIV**

HIV masuk ke dalam tubuh manusia melalui perantara darah, semen dan sekret vagina. Limfosit T CD4 merupakan target utama infeksi HIV. Virus masuk ke dalam sel melalui ikatan dengan reseptor CD4 dan koreseptor kemokin CCR5 atau CXCR4. Selain limfosit T, sel-sel lain yang memiliki reseptor CD4 dan koreseptor CCR5 atau CXCR4 seperti monosit, makrofag dan sel dendritik juga ikut terinfeksi. Infeksi HIV juga dapat terjadi secara CD4 independen seperti pada astrosit dan sel epitel renal. Setelah bersatu dengan sel inang, virus akan merubah bentuk RNA menjadi DNA menggunakan enzim RT. DNA pro-virus tersebut kemudian diintegrasikan ke dalam sel hospes dan selanjutnya diprogramkan untuk membentuk gen virus. Setiap kali sel yang dimasuki retrovirus membelah diri, informasi genetik virus juga ikut diturunkan.<sup>22,23</sup>

Penurunan jumlah sel limfosit CD4 akibat infeksi HIV disebabkan oleh beberapa faktor yaitu efek sitopatik langsung HIV terhadap sel limfosit CD4+ dan progenitornya, induksi apoptosis melalui aktivasi imun, destruksi stem sel dan stroma sumsum tulang, sitotoksitas sitokin, dan destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar thymus sehingga produksi sel baru tidak terjadi. Limfosit CD4 berfungsi mengkoordinasikan sejumlah fungsi imunologis yang penting, sehingga hilangnya fungsi tersebut menyebabkan gangguan respons imun yang progresif.<sup>24</sup>

### **II.1.3. Stadium Klinis Infeksi HIV**

Berdasarkan panduan *World Health Organization* (WHO), stadium klinis infeksi HIV terbagi menjadi 4, yaitu:<sup>25</sup>

- Stadium 1: tidak ada gejala, limfadenopati generalisata.

- Stadium 2: penurunan berat badan bersifat sedang yang tak diketahui penyebabnya (<10% dari perkiraan berat badan atau berat badan sebelumnya), infeksi saluran pernapasan yang berulang, herpes zoster, keilitis angularis, ulkus mulut yang berulang, ruam kulit berupa papul yang gatal (*papular pruritic eruption*), dermatitis seboroik, infeksi jamur pada kuku.
- Stadium 3: penurunan berat badan bersifat sedang yang tak diketahui penyebabnya (>10% dari perkiraan berat badan atau berat badan sebelumnya), diare kronis yang tak diketahui penyebabnya selama lebih dari 1 bulan, demam menetap yang tak diketahui penyebabnya, kandidiasis pada mulut yang menetap, *oral hairy leukoplakia*, tuberkulosis paru, infeksi bakteri yang berat, stomatitis nekrotikans ulseratif akut, gingivitis, atau periodontitis, anemi yang tak diketahui penyebabnya (<8 g/dl), neutropenia (<0.5x10<sup>3</sup>/l), dan/atau trombositopeni kronis (<50x10<sup>9</sup>/l).
- Stadium 4: sindrom wasting HIV, pneumonia *Pneumocystis jiroveci*, pneumonia bakteri berat yang berulang, infeksi herpes simplex kronis (orolabial, genital, atau anorektal selama lebih dari 1 bulan atau viseral di bagian manapun), kandidiasis esofageal (atau kandidiasis trakea, bronkus atau paru), tuberkulosis ekstra paru, sarkoma Kaposi, penyakit cytomegalovirus (retinitis atau infeksi organ lain, tidak termasuk hati, limpa dan kelenjar getah bening), toksoplasmosis di sistem saraf pusat, ensefalopati HIV, pneumonia Kriptokokus ekstrapulmoner, termasuk meningitis, infeksi mycobacteria non tuberkulosis yang menyebar, mikosis disseminata (histoplasmosis, coccidiomycosis), septikemi yang berulang (termasuk Salmonella non-tifoid), limfoma (serebral

atau Sel B non-Hodgkin), nefropati atau kardiomiopati terkait HIV yang simtomatis.

#### **II.1.4. Diagnosis HIV**

Diagnosis HIV dapat ditegakkan dengan menggunakan 2 metode pemeriksaan, yaitu pemeriksaan serologis dan virologis.<sup>26</sup>

##### **1. Metode pemeriksaan serologis**

Antibodi dan antigen dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis. Adapun metode pemeriksaan serologis yang sering digunakan di Indonesia adalah *rapid immunochromatography test* (tes cepat) dan EIA (*enzyme immunoassay*). Secara umum tujuan pemeriksaan tes cepat dan EIA adalah sama, yaitu mendeteksi antibodi saja atau antigen dan antibodi.

##### **2. Metode pemeriksaan virologis**

Pemeriksaan virologis dilakukan dengan pemeriksaan DNA HIV dan RNA HIV. Saat ini pemeriksaan DNA HIV secara kualitatif di Indonesia lebih banyak digunakan untuk diagnosis HIV pada bayi. Pada daerah yang tidak memiliki sarana pemeriksaan DNA HIV, dapat menggunakan pemeriksaan RNA HIV yang bersifat kuantitatif.

Hasil pemeriksaan HIV dikatakan positif apabila:<sup>26</sup>

1. Tiga hasil pemeriksaan serologis dengan tiga metode atau reagen berbeda menunjukkan hasil reaktif.
2. Pemeriksaan virologis kuantitatif atau kualitatif terdeteksi HIV.

### II.1.5. Terapi Antiretroviral (ARV)

Kriteria pemberian ARV telah mengalami beberapa perubahan sejak pertama kali dikenalkan. Pada tahun 2011 panduan terapi ARV di Indonesia menganjurkan ARV baru diberikan pada pasien-pasien HIV dengan nilai CD4 <350 sel/mm<sup>3</sup>, stadium klinis infeksi 3 dan 4, koinfeksi TB, koinfeksi hepatitis B kronik aktif, dan ibu hamil.<sup>25</sup> Pada tahun 2019 kementerian kesehatan mengeluarkan panduan nasional pedoman tatalaksana HIV yang baru, dimana terapi ARV harus diberikan kepada semua ODHA tanpa melihat stadium klinis dan nilai CD4. Paduan terapi ARV lini pertama harus terdiri dari 2 obat golongan NRTI (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) ditambah 1 obat golongan NNRTI (*non nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) dengan kombinasi obat yang dianjurkan seperti pada tabel 2.1.<sup>26</sup>

**Tabel 2.1. Paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa (termasuk ibu hamil dan menyusui)<sup>32</sup>**

Paduan pilihan	TDF + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT
Paduan Alternatif	AZT + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV TDF + 3TC (atau FTC) + NVP

AZT: *Zidovudine*, TDF: *Tenofovir*, EFV: *Efavirenz*, 3TC: *Lamivudine*, NVP: *Nevirapine*, FTC: *Emtricitabine*, KDT: kombinasi dosis tetap

### II.1.5. Neurotoksisitas ARV

Obat antiretroviral yang diketahui memiliki efek samping neurotoksisitas sistem saraf pusat (SSP) adalah efavirenz. Prevalensi neurotoksisitas efavirenz sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Beberapa efek samping efavirenz yang pernah dilaporkan seperti gangguan kognitif, gangguan tidur, mimpi buruk, kebingungan, depresi, halusinasi dan psikosis. Adanya premorbid gangguan

psikiatris diketahui meningkatkan risiko terjadinya neurotoksisitas SSP pada pemakaian efavirenz.<sup>27</sup>

## **II.2. Fungsi Kognitif**

### **II.2.1. Definisi**

Kognisi adalah suatu proses dalam memperoleh pengetahuan dan pemahaman melalui pemikiran, pengalaman, dan indera.<sup>28</sup> Fungsi kognitif adalah kemampuan mental untuk memberikan atensi, belajar, berpikir, mengingat, memecahkan masalah, mengambil keputusan, menggunakan bahasa, perseptual dan mengenali emosi.<sup>29</sup>

### **II.2.2. Domain fungsi kognitif**

Berdasarkan DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), fungsi neurokognitif terdiri dari 6 domain, yaitu:<sup>29</sup>

#### **1. Atensi**

Adalah kemampuan untuk mempertahankan perhatian pada suatu rentang waktu (*sustained attention*), mempertahankan perhatian meskipun terdapat stimulus pengacau (*selective attention*), melakukan dua tugas dalam waktu yang bersamaan (*divided attention*), dan kecepatan dalam menyelesaikan suatu tugas (*processing speed*).

#### **2. Fungsi eksekutif**

Adalah kemampuan untuk membuat perencanaan (*planning*), mengambil keputusan (*decision making*), menyimpan dan memanipulasi informasi (*working memory*), memanfaatkan umpan balik/koreksi untuk

menyelesaikan masalah (*responding to feedback/error correction*), memilih solusi yang tepat dalam menyelesaikan suatu masalah (*overriding habit/inhibition*), dan kemampuan untuk mengalihkan konsep, tugas, atau merespon aturan (*mental flexibility*)

### 3. Belajar dan memori

Adalah kemampuan untuk segera mengulang informasi yang diterima (*immediate memory*), mengulang informasi yang baru-baru diterima (*recent memory*), mengulang informasi lama (*long term memory*), dan pembelajaran implisit. *Recent memory* terdiri dari beberapa aspek yaitu *free recall* (kemampuan mengulang kembali sebanyak mungkin informasi yang diberikan), *cued recall* (kemampuan mengulang kembali informasi sesuai syarat tertentu), dan *recognition memory* (kemampuan mengenali suatu objek). *Long term memory* terdiri dari *semantic memory* (pengetahuan akan hal-hal yang umum dijumpai dalam kehidupan sehari-hari) dan *autobiographical memory* (ingatan terhadap seseorang atau suatu kejadian). Pembelajaran implisit adalah kemampuan yang diperoleh secara natural tanpa disadari karena pengalaman yang berulang-ulang.

### 4. Bahasa

Adalah kemampuan untuk menamakan sesuatu (*naming*), menemukan suatu kata (*word finding*), kelancaran berbahasa (*fluency*), tata bahasa (grammar and syntax), dan memahami maksud dari suatu kata atau kalimat (*receptive language*).

## 5. Fungsi perseptual-motorik

Adalah kemampuan untuk mengenali/mengidentifikasi suatu objek yang tampak (*visual perception*), melakukan suatu tugas yang memerlukan koordinasi visual dan motorik (*visuoconstructional*), mengintegrasikan persepsi dengan suatu gerakan yang bertujuan (*perceptual-motor*), meniru atau memperagakan suatu gerakan (*praxis*), persepsi spiritual/intuisi (*gnosis*).

## 6. Kognisi sosial

Adalah kemampuan untuk mengenali emosi (*recognition of emotions*) dan menilai status mental (misal: isi pikiran, keinginan, niat) orang lain (*theory of mind*).

### **II.3. Gangguan Kognitif pada Pasien HIV**

#### **II.3.1. Epidemiologi**

Gangguan fungsi kognitif adalah masalah yang cukup sering ditemukan pada pasien HIV. Prevalensi gangguan kognitif pada pasien HIV dilaporkan beragam pada berbagai populasi dengan kisaran 20-50%.<sup>6</sup> Souza dkk (2015) di Brazil melaporkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 54% pada pasien HIV rawat jalan usia 19-73 tahun.<sup>30</sup> Cross dkk (2013) di Amerika melaporkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 41% pada pasien HIV usia  $\geq 18$  tahun yang menjalani terapi ARV.<sup>10</sup> Zhang dkk (2012) di China melaporkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 37.3% pasien HIV usia  $\geq 18$  tahun.<sup>31</sup> Ku dkk (2014) di Korea melaporkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 26.3% pada pasien HIV usia  $\geq 18$  tahun.<sup>32</sup> Pada populasi

pasien HIV naïve, Estiasari (2015) di RSCM Jakarta melaporkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 51%.<sup>33</sup>

### **II.3.2. Patofisiologi gangguan kognitif pada infeksi HIV**

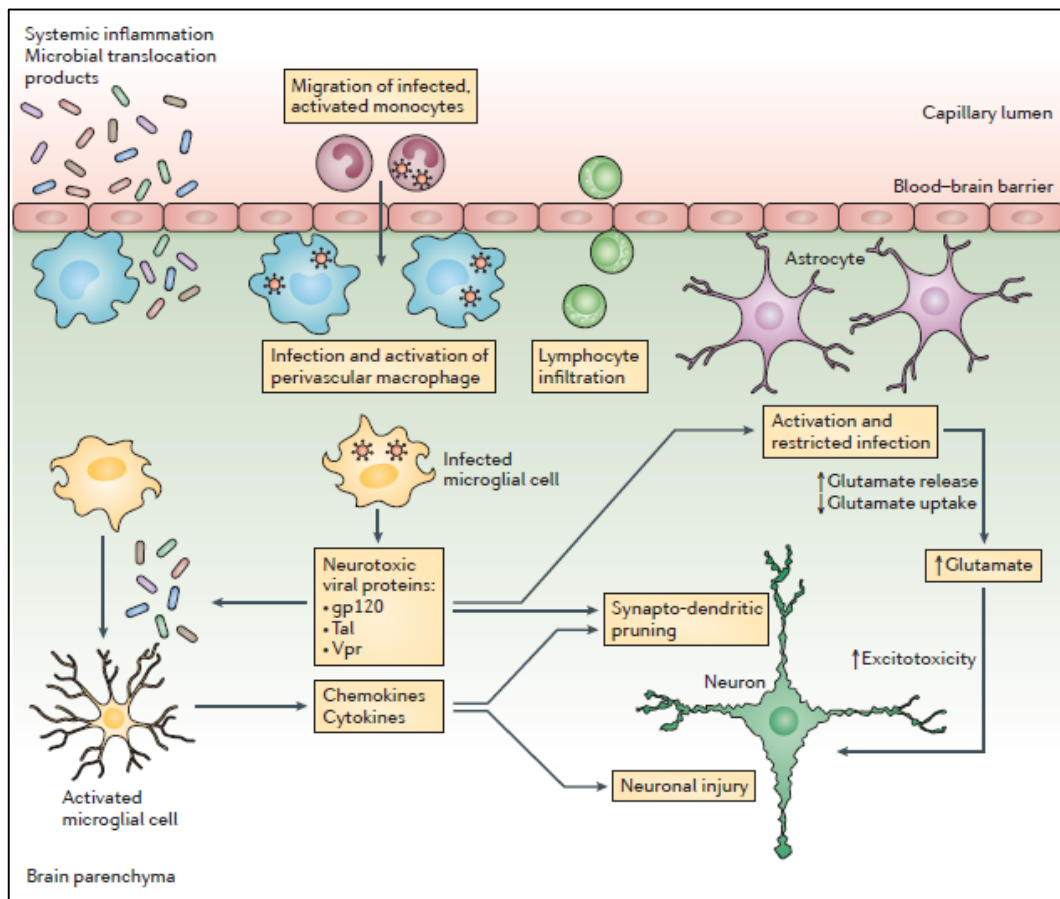
Gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV dihubungkan dengan adanya cedera neuron. Virus HIV dapat menyebabkan cedera neuron melalui dua proses yaitu: neurotoksisitas direk HIV dan/atau protein virus, dan kerusakan neuron indirek melalui neuroinflamasi (*bystander effect*). Masuknya HIV ke sistem saraf pusat terjadi pada masa-masa awal perjalanan infeksi. Virus masuk ke dalam sistem saraf pusat melalui sel limfosit dan monosit yang melewati sawar darah otak. Setelah masuk ke dalam otak virus HIV menginfeksi makrofag perivaskular dan mikroglia. Makrofag dan mikroglia yang terinfeksi akan melepaskan protein virus neurotoksik (gp120, Tat, Vpr) dan senyawa-senyawa neurotoksik (ATP, arakidonat) yang dapat menyebabkan cedera neuron secara langsung. Makrofag dan mikroglia yang teraktivasi juga akan melepaskan sitokin inflamasi (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) yang akan mencetuskan neuroinflamasi melalui *bystander effect*.<sup>7,8</sup>

Adanya protein virus neurotoksik akan mengaktivasi astrosit, yang akan melepaskan glutamat. Glutamat menyebabkan eksitotoksisitas dimana bioenergetik neuron terganggu sehingga terjadi kekacauan impuls sinaptodendritik. Selain itu, inflamasi sitemik dan translokasi produk-produk mikroba juga dapat menyebabkan aktivasi mikroglia dan meningkatkan produksi kemokin dan sitokin yang berkontribusi terhadap cedera neuron.<sup>7,8</sup>

Sel neuron yang telah mengalami kerusakan ini mungkin tidak akan bisa pulih sepenuhnya meskipun suatu hari nanti *viral load* pada cairan serebrospinal (CSS)



sudah tidak terdeteksi dengan terapi ARV. Hal ini diistilahkan sebagai “*legacy effect*”, sehingga penderita HIV tetap mengalami gangguan kognitif meskipun status infeksiya mengalami perbaikan dengan terapi ARV.<sup>7,8</sup>



**Gambar 2.1. Mekanisme neuropatogenik yang berperan dalam terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV<sup>8</sup>**

### II.3.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Fungsi Kognitif Pasien HIV

Pada era terapi ARV saat ini, gangguan neurokognitif pada pasien HIV dianggap lebih bersifat multifaktorial.<sup>3</sup> Beberapa faktor yang dianggap berperan dalam terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV diantaranya:

## 1. CD4 terendah (nadir)

Berbagai studi menunjukkan bahwa jumlah CD4 nadir (jumlah CD4 terendah yang pernah diperiksa) merupakan prediktor terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV.<sup>34,35,36</sup> Jumlah CD4 yang rendah menggambarkan derajat immunodefisiensi yang berat dan berhubungan dengan viral load yang tinggi di plasma dan CSS. Viral load yang tinggi di CSS berhubungan dengan terjadinya neuroinflamasi yang berat dan cedera neuron. Cedera neuron yang telah terjadi ini dapat menyebabkan suatu *legacy effect*, yaitu gangguan fungsi neuron yang permanen meskipun derajat immunodefisiensi membaik dengan pemberian ARV di kemudian hari.<sup>7,8</sup>

## 2. Usia

Keberhasilan terapi di era ARV menjadikan angka harapan hidup pasien HIV hampir sama dengan orang non-HIV, sehingga populasi pasien HIV usia pertengahan-lanjut banyak dijumpai.<sup>37</sup> Penuaan menyebabkan penurunan massa otak, menurunnya perfusi ke otak, berkurangnya densitas koneksi dendritik, berkurangnya myelin, perubahan neurotransmitter, dan berkurangnya efisiensi transmisi saraf di otak. Perubahan struktural dan fungsional pada otak ini menyebabkan berkurangnya kemampuan fungsi intelektual, proses informasi melambat, serta berkurangnya kemampuan mengakumulasi informasi baru dan mengambil informasi dari memori.<sup>38</sup> Adanya Infeksi HIV kemungkinan juga berperan dalam mempercepat terjadinya *cognitive aging*.<sup>39</sup> Studi oleh Yitbarek dkk (2019) di Ethiopia menyatakan bahwa usia 41-65 tahun memiliki hubungan yang signifikan

terhadap gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>9</sup> Studi oleh Cross dkk (2013) menyatakan usia yang lebih tua (median 44 tahun) berhubungan signifikan dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>10</sup> Studi Chan dkk (2012) menyatakan usia yang lebih tua (mean 54.4 tahun) berhubungan dengan gangguan kognitif.<sup>40</sup>

### 3. Pendidikan

Orang dengan tingkat pendidikan yang tinggi jarang mengalami penurunan kognitif pada saat usia lanjut. Pendidikan berhubungan dengan *cognitive reserve* yang dimiliki seseorang. Semakin kompleks stimulus yang didapat maka akan semakin berkembang pula kemampuan otak seseorang.<sup>41</sup> Studi oleh Haddow dkk (2017) di Eropa mendapatkan penderita HIV dengan pendidikan universitas lebih jarang mengalami gangguan kognitif.<sup>42</sup> Studi oleh Cross dkk (2013) di Amerika juga melaporkan bahwa tingkat pendidikan SMA atau lebih rendah berhubungan dengan gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>10</sup> Studi oleh Chan dkk (2012) menyatakan pendidikan yang kurang (mean 8.03 tahun) berhubungan dengan terjadinya gangguan kognitif.<sup>40</sup>

### 4. Hipertensi

Aterosklerosis dapat menyebabkan penurunan aliran darah ke otak dan menyebabkan gangguan fungsi neuron. Faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti hipertensi diketahui meningkatkan risiko untuk terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>3</sup> Studi oleh Wright et al (2020) menyatakan bahwa faktor vaskular dan metabolik justru lebih berperan dalam terjadinya gangguan

kognitif pada pasien HIV di era ARV daripada faktor risiko konvensional terkait HIV itu sendiri.<sup>12</sup>

#### 5. Ko-infeksi hepatitis C

Karena rute transmisi yang sama, orang yang terinfeksi HIV juga berisiko untuk terinfeksi hepatitis C. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien HIV yang menderita hepatitis C memiliki risiko mengalami gangguan kognitif yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak menderita hepatitis C.<sup>13,43</sup> Selain menginfeksi hepatosit virus hepatitis C diketahui dapat menembus sawar darah otak dan menginfeksi mikroglia. Pemeriksaan cairan serebrospinal pada pasien hepatitis C mengandung lebih banyak sitokin inflamasi dibandingkan yang tidak menderita hepatitis C.<sup>44</sup>

#### 6. Anemia

Anemia adalah gangguan hematologi yang paling banyak menyertai infeksi HIV. Anemia pada pasien HIV umumnya disebabkan eritropoiesis yang terganggu akibat pelepasan sitokin inflamasi dan penurunan produksi *hematopoietic growth factors*, ditambah dengan adanya malabsorpsi dan gangguan daur ulang besi. Selain itu, anemia pada HIV dapat pula disebabkan oleh defisiensi nutrisi (besi, B12, atau folat), infiltrasi keganasan ke sumsum tulang, infeksi sumsum tulang, hemolisis, dan efek samping ARV (zidovudine).<sup>45,46</sup> Kadar hemoglobin yang rendah menyebabkan oksigenasi serebral inadekuat sehingga mengakibatkan gangguan fungsi serebral. Anemia yang berlangsung kronik menyebabkan hipoksia serebral kronik dan meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif.<sup>47</sup> Studi oleh Ku dkk (2014)

dan Kallianpur dkk (2015) menyatakan bahwa anemia merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>32,48</sup>

## 7. Anti-retroviral

Sejak diperkenalkannya ARV, angka kejadian demensia terkait HIV menurun drastis hingga kurang dari 5%.<sup>4</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa terapi ARV dapat meningkatkan performa kognitif pasien HIV selama observasi 1 tahun.<sup>49,50</sup> Peran ARV dalam memperbaiki fungsi kognitif dihubungkan dengan kemampuan menurunkan *viral load* di cairan serebrospinal (CSS). Untuk mencapai penetrasi sawar darah otak yang optimal CART harus memiliki CPE (*central nervous system penetration effectiveness*) yang tinggi.<sup>51</sup>

Setiap antiretroviral memiliki skor CPE (Tabel 2), dimana regimen dengan total skor  $\leq 7$  dianggap memiliki CPE yang rendah, sebaliknya regimen dengan total skor  $>7$  dianggap memiliki CPE yang tinggi. Regimen terapi dengan CPE yang tinggi dihubungkan dengan kemampuan supresi *viral load* CSS yang baik.<sup>51</sup> Studi Smurzinsky dkk (2011) dan Ciccarelli dkk (2013) melaporkan bahwa penggunaan regimen ARV dengan skor CPE yang tinggi berhubungan dengan fungsi neurokognitif yang lebih baik pada pasien HIV.<sup>14,52</sup>

Selain CPE, gangguan kognitif pada pasien HIV juga diduga berhubungan dengan potensi neurotoksisitas ARV. Efavirenz adalah ARV yang diketahui memiliki efek samping neurotoksisitas SSP.<sup>27</sup> Studi oleh Ciccarelli dkk (2011) dan Ma dkk (2015) menyatakan bahwa penggunaan

efavirenz jangka panjang berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien-pasien HIV.<sup>15,53</sup>

**Tabel 2.2. Central Penetration Effectiveness Antiretroviral<sup>51</sup>**

Kelas obat	Skor CPE			
	1	2	3	4
NRTI	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabir
NNRTI	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
<i>Protease inhibitors</i>	Indinavir	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
<i>Entry/fusion inhibitors</i>		Maraviroc		Enfuvirtide
<i>Integrase strand transfer inhibitors</i>		Raltegravir		

CPE: *central nervous system penetration effectiveness*, NRTI: *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI: *non nucleotide reverse transcriptase inhibitor*

#### II.3.4. Gambaran Klinis Gangguan Kognitif pada Infeksi HIV

Terdapat perbedaan manifestasi klinis gangguan neurokognitif penderita HIV pada era sebelum ARV dan pada era ARV. Sebelum era ARV kelainan yang terjadi berupa demensia subkortikal dengan gangguan fungsi kognitif yang menonjol pada domain keterampilan motorik, kecepatan kognitif dan verbal. Keluhan yang mencolok adalah ketidakseimbangan gait, lamban, dan gangguan pergerakan.<sup>40</sup>

Pada era ARV kelainan yang terjadi lebih melibatkan kortikal dengan gangguan terutama pada domain memori dan fungsi eksekutif. Keluhan yang

mencolok seperti sulit berkonsentrasi, lambat dalam berpikir, mudah lupa dan perubahan perilaku.<sup>4,54</sup> Gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV pada akhirnya akan berdampak terhadap menurunnya kualitas hidup, menurunkan kepatuhan berobat, kesulitan memperoleh pekerjaan, dan menurunkan angka harapan hidup.<sup>3,16</sup>

#### **II.4. Diagnosis gangguan kognitif pada pasien HIV**

Baku emas untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah pemeriksaan neuropsikologis terstruktur. Namun pemeriksaan neuropsikologis ini hanya bisa dilakukan oleh tenaga terlatih dan membutuhkan waktu pemeriksaan yang lama (1-4 jam untuk setiap pasien), sehingga sulit diaplikasikan pada praktek klinis sehari-hari. Instrument pemeriksaan fungsi kognitif yang lebih sederhana umumnya digunakan pada praktek sehari-hari karena lebih praktis sebagai alat deteksi awal gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV.<sup>6</sup>

Beberapa instrumen pemeriksaan yang sering digunakan untuk deteksi awal gangguan fungsi kognitif adalah:<sup>55</sup>

1. IHDS (*International HIV dementia scale*)

IHDS merupakan alat skrining yang telah tervalidasi untuk diagnosis awal demensia terkait HIV. Pemeriksaan ini hanya memerlukan waktu 2-3 menit, bisa dilakukan oleh siapapun, dan tidak dipengaruhi oleh pendidikan pasien. Pemeriksaan ini terdiri dari 3 penilaian yaitu kecepatan motorik (menghitung jumlah ketukan ibu jari dan telunjuk tangan non dominan dalam 5 detik), kecepatan psikomotor (menghitung jumlah melakukan suatu

rangkaian gerakan tangan pada tangan non dominan selama 10 detik), dan memori (mengingat kembali 4 kata yang disebutkan pemeriksa).

## 2. *Mini mental state examination (MMSE)*

Pemeriksaan MMSE terdiri dari komponen orientasi, registrasi, atensi, kalkulasi, *recall*, bahasa dan visuokonstruksi. Masing-masing pertanyaan memiliki bobot nilai dengan skor total 30. Gangguan kognitif dianggap ada apabila didapatkan skor total < 24.

## 3. *MoCA (Montreal Cognitive Assessment)*

Instrumen MoCA memeriksakan beberapa domain kognitif, yaitu:

- Fungsi eksekutif: dinilai dengan *trail-making B* (1 poin),
- Visuospasial dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambar kubus 3 dimensi (1 poin).
- Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin).
- *Delayed recall*: menyebutkan kembali kata setelah 5 menit (5 poin).
- Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *forward digit span* and *backward digit span* (masing-masing 1 poin).
- Absraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin).
- Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

Total skor maksimal adalah 30. Fungsi kognitif dianggap normal bila didapatkan skor  $\geq 26$ . Penyesuaian dengan tingkat pendidikan perlu



dilakukan, dimana untuk subjek yang menjalani pendidikan  $\leq 12$  tahun ditambahkan 1 poin bila total poin  $< 30$ .

Pada penelitian ini, peneliti memilih menggunakan instrument MoCA berdasarkan hasil-hasil penelitian yang melaporkan bahwa MoCA memiliki sensitifitas yang cukup tinggi untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien HIV, dibandingkan dengan IHDS dan MMSE. Hasbun dkk (2012) melaporkan bahwa MoCA memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 40% dalam mendeteksi gangguan kognitif pada pasien HIV.<sup>17</sup> Studi oleh Joska dkk (2016) yang membandingkan IHDS, MoCA, dan MMSE melaporkan bahwa MoCA (sensitivitas 89,32%; spesifisitas 22,45%) memiliki sensitivitas yang paling tinggi untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien HIV, dibandingkan IHDS (sensitivitas 40,95%; spesifisitas 86%), dan MMSE (sensitivitas 23,81%; spesifisitas 97,96%).<sup>18</sup> Kekurangan dari MoCA adalah tidak memeriksakan fungsi psikomotor. Meskipun demikian, dari studi-studi terbaru gangguan psikomotor sudah jarang ditemukan pada era terapi ARV seiring dengan menurunnya kejadian demensia terkait HIV.<sup>3</sup>

IHDS adalah instrumen yang dibuat untuk mendeteksi demensia pada HIV. Kelemahan dari IHDS adalah tidak mampu mendeteksi gangguan kognitif yang ringan, sedangkan pada era saat ini gangguan kognitif ringan lah yang lebih banyak dijumpai pada pasien HIV.<sup>55</sup> Tinjauan sistematis oleh Haddow dkk (2013) menyimpulkan IHDS memiliki sensitivitas 74.3% dan spesifisitas 54.7% dalam mendeteksi demensia. Sementara untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan, IHDS hanya memiliki sensitivitas 64,3% dan spesifisitas 66%.<sup>42</sup> sejalan dengan

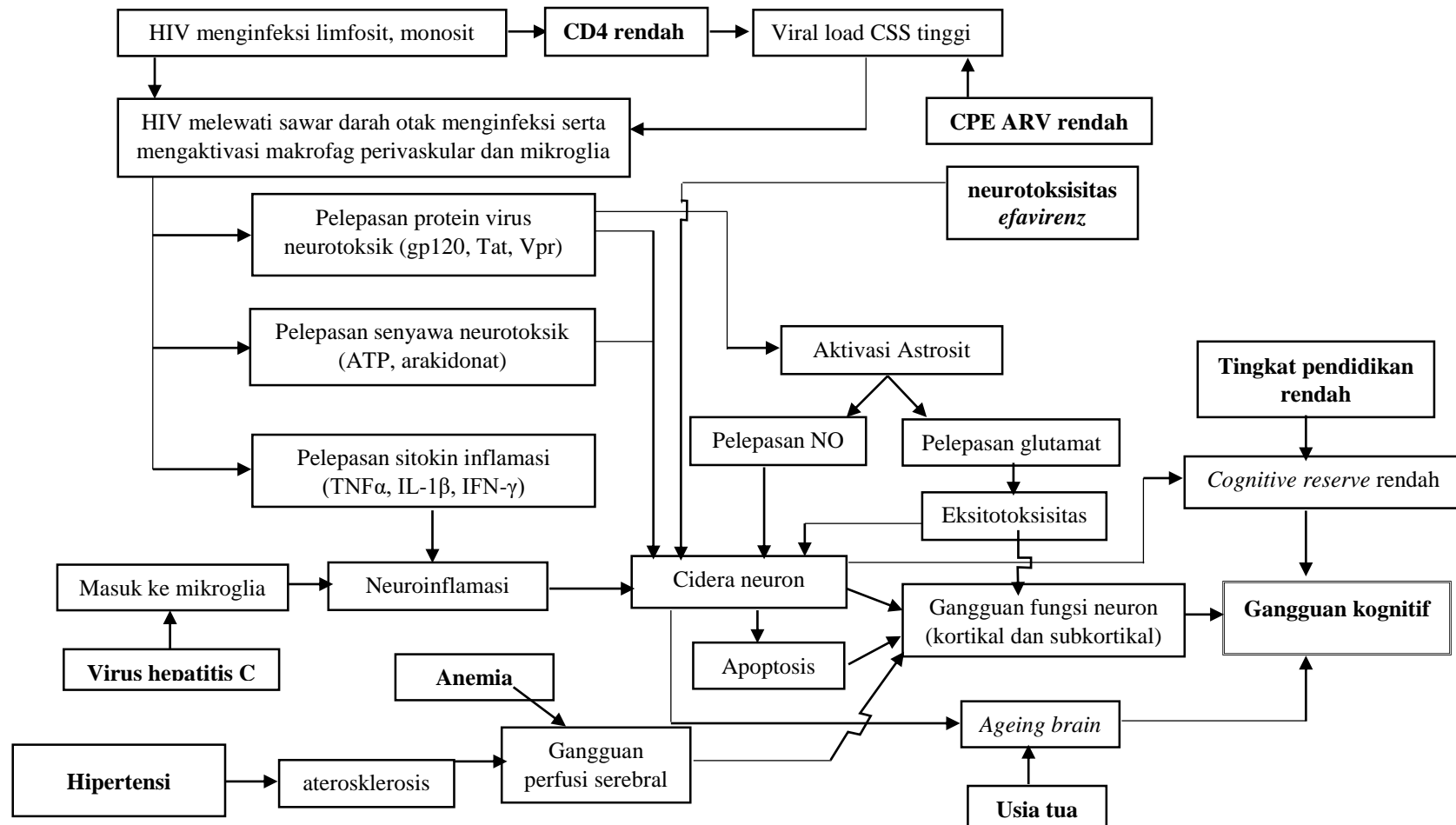
laporan tersebut, Almeida dkk (2017) juga melaporkan IHDS hanya memiliki sensitivitas 36% dan spesifisitas 75% dalam mendeteksi gangguan kognitif secara umum pada pasien HIV.<sup>56</sup>

MMSE lebih praktis dari MoCA, namun sensitivitasnya tidak sebaik MoCA dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan. Pada populasi pasien HIV berbagai studi menunjukkan bahwa MMSE tidak cukup sensitif dalam mendeteksi gangguan kognitif, sehingga tidak direkomendasikan.<sup>51,58</sup>

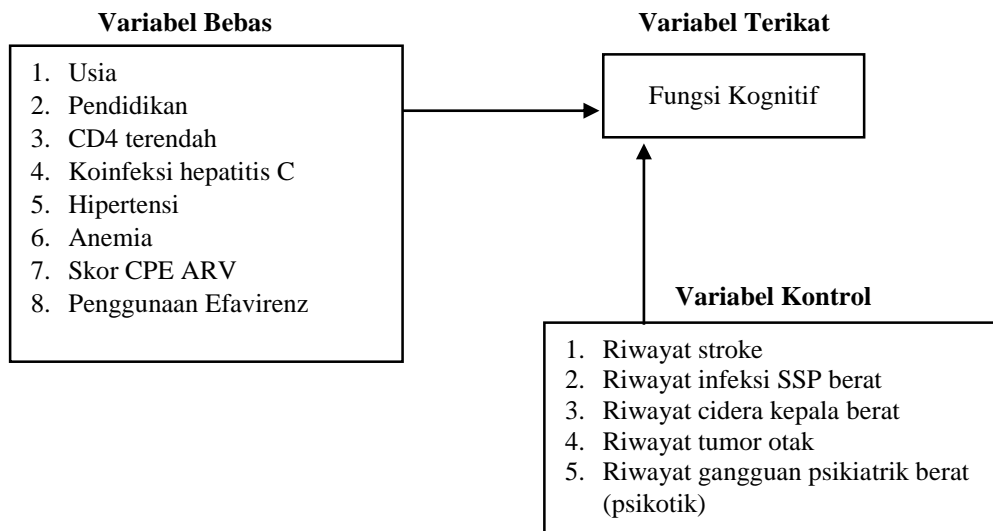
### BAB III

## KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### III.1. Kerangka Teori<sup>9,10,12,14,15,30,32,33,38,40,41,46,51</sup>



### III.2. Kerangka Konsep



### III.3. Variabel Penelitian

**Variabel Bebas:** Usia, pendidikan, CD4 terendah, hipertensi, koinfeksi hepatitis C, anemia, skor CPE ARV, penggunaan Efavirenz.

**Variabel Terikat:** Fungsi kognitif.

**Variable kontrol:** Riwayat stroke, riwayat infeksi SSP berat, riwayat cedera kepala berat, riwayat tumor otak, riwayat gangguan psikiatrik berat (psikotik).

### III.4. Hipotesis Penelitian

1. Usia > 40 tahun mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV
2. Tingkat pendidikan mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV
3. Riwayat kadar CD4 terendah <200/mm<sup>3</sup> mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV

4. Koinfeksi hepatitis C mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV
5. Hipertensi mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV
6. Anemia mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV
7. Skor CPE antiretroviral yang rendah mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV
8. Penggunaan efavirenz mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV