

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH LIMFOSIT TCD4+ DENGAN
GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN
TERINFEKSI HIV**

*THE CORRELATION BETWEEN THE QUANTITY OF TCD4+
LYMPHOCYTE AND COGNITIVE FUNCTION IMPAIRMENT
IN PATIENTS WITH HIV INFECTION*

RILIA DATAN SAMPEPAJUNG



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



Optimization Software:
www.balesio.com

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH LIMFOSIT TCD4+ DENGAN
GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN
TERINFEKSI HIV**

Tesis

Sebagai salah satu Syarat mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik
Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh:

RILIA DATAN SAMPEPAJUNG

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



TESIS

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH LIMFOSIT TCD4+ DENGAN GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN TERINFEKSI HIV

Disusun dan diajukan oleh :

RILIA DATAN SAMPEPAJUNG

Nomor Pokok : P1507213072

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 17 Januari 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasehat,



Dr. dr. A. Devisanty Wuysang, Sp.S, M.Si

Ketua


dr. Abdul Muis, Sp.S(K)

Anggota

Ketua Program Studi Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc



Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rilia Datan Sampepajung
No.Stambuk : P1507213072
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2019

Yang menyatakan

Rilia Datan Sampepajung



KATA PENGANTAR

Tiada kata yang patut dan indah untuk diucapkan kecuali syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa, pemilik segala ilmu atas segala ilmu atas segala nikmat yang dikaruniakan kepada saya selama mengikuti proses pendidikan, khususnya selama penyusunan tesis ini. Berkat segala karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul **“Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Terinfeksi HIV”** ini disusun sebagai karya akhir dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak baik moril maupun material. Untuk itu pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang telah terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Kedua orang tua saya yang tercinta, Bapak Fred Kombong dan Ibu Pepajung dan Ibu Martha Musu dan mertua saya Bapak Yohan Wura dan Ibu Deno Bandaso atas segala cinta, dukungan yang



kuat dan doa yang tak pernah putus sehingga saya dapat melewati pendidikan ini dengan baik.

2. Keluarga kecilku: suami tercinta Yono Balawara atas segala doa restu, dukungan baik moril maupun material dan pengorbanannya selama saya mengikuti pendidikan ini. Begitu pula kepada anak saya Yordan Arkstar Balawara dan Yolanda Abigael Balawara yang sebagian hak-haknya terampas selama saya mengikuti pendidikan ini. Tanpa kesediaan kalian untuk sesekali dinomorduakan selama proses pendidikan ini, mustahil semuanya akan bisa berjalan dengan baik.

Kemudian yang tak kalah pentingnya, izinkanlah penulis menghaturkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S sebagai ketua Komisi Penasehat yang dengan ikhlas membimbing, mengarahkan dan membagi ilmu dan pengalamannya kepada saya selama menjalani pendidikan dan penyusunan tugas akhir ini. Terimakasih yang tulus juga penulis ucapkan kepada dr. Abdul Muis, Sp.S(K), Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K), Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S, Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) sebagai pembimbing sekaligus tim penguji yang telah dengan sabar dan tanpa pamrih membimbing dan mengarahkan saya selama penyelesaian tesis dan sepanjang masa

pendidikan saya.



2. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf dr. Muh. Akbar, Ph.D, Sp.S(K) dan Ketua Program Studi Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, MARS, Sp.S yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di bagian Ilmu Penyakit Saraf Unhas.
3. Para guru kami: Dr. dr Susi Aulina, Sp.S(K), dr. Misnah D Basir, Sp.S(K), dr. T. Tjahyadi, Sp.S, dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, dr. Louis Kwandou, Sp.S(K), Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K), Dr. dr. David Gunawan, Sp.S, dr. St. Haeriyah Bukhari, Sp.S, dr. A. Maudari, Sp.S, Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S, Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S, dr. Mimi Lotisna, Sp.S, dr. Ummu Atiah, Sp.S, dr. Ashari Bahar, FINS, Sp.S, M.Kes, dr. Muh Iqbal Basri, Sp.S, M.Kes, dr. Andi Weri Somba, Sp.S, M.Kes yang telah dengan ikhlas membimbing dan membagi ilmunya kepada penulis selama proses pendidikan penulis berlangsung.
4. Para sejawat, rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian tugas ini khususnya selama proses pendidikan penulis. Juga kepada para pegawai dan paramedis di semua rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan. Begitu pula kepada Sdr. Isdar, SKM, Sdri I Masse, SE, Sdr Syukur yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik dalam masalah

ministrasi, fasilitas perpustakaan serta selama penyelesaian tesis



5. Khusus kepada sahabatku Sop Saudara: dr. Yunus Amran, Sp.S, Ph.D, dr. Endang Sp.N, M.Kes, dr. Irma Hamenda, Sp.N, M.Kes, dr Lisa Rizky Dalie, Sp.N, M.Kes, dr. Widyawan Syahputra, Sp.N, M.Kes, dr. Machyono, Sp.N, M.Kes, dr. Steven Sakasasmita, Sp.N, M.Kes, dr. Daniel, Sp.N, M.Kes terimakasih atas kebersamaannya selama menempuh pendidikan.
6. Khusus kepada para sampel penelitian yang telah dengan sabar menjalani proses pemeriksaan selama penelitian berlangsung. Terimakasih atas kesediaannya mengikuti penelitian ini, tanpa kalian penelitian ini tidak akan berarti apa-apa.
7. Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya.

Makassar, Januari 2019

Rilia Datan Sampepajung



ABSTRAK

RILIA DATAN. *Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Terinfeksi HIV (dibimbing oleh Audry Devisanty Wuysang, Abdul Muis, dan Idham Jaya Ganda).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional dengan rancangan potong lintang selama Oktober sampai dengan Desember 2018 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penilaian fungsi kognitif menggunakan *montreal cognitive assesment* versi Indonesia (Mo-CA INA) dan semua pasien terinfeksi HIV dihitung jumlah limfosit TCD4+-nya melalui pemeriksaan laboratorium darah. Pengolahan data menggunakan komputer dengan program SPSS.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 40 sampel dalam penelitian ini 70% adalah laki-laki dan 30% adalah perempuan. Sampel dengan jumlah limfosit TCD4+ 200→500 sel/ μ L sebanyak 10 orang (25%) dan 6 orang (15%) mengalami gangguan fungsi kognitif dengan nilai $p < 0,05$. Terdapat 30 (75%) pasien terinfeksi HIV dengan jumlah limfosit TCD4+ < 200 sel/ μ L dan 29 orang (72,5%) yang mengalami gangguan fungsi kognitif dengan nilai $p < 0,05$. Komponen fungsi kognitif eksekutif memiliki hubungan dengan jumlah limfosit TCD4+ dengan nilai $p < 0,05$ dan komponen fungsi kognitif memori memiliki hubungan dengan limfosit TCD4+ dengan nilai $p < 0,05$.

Kata kunci: jumlah limfosit TCD4+, gangguan fungsi kognitif, HIV



ABSTRACT

RILIA DATAN. *The Correlation between the Quantity of TCD4+ Lymphocyte and Cognitive Function Impairment in Patients with HIV Infection*, (supervised by **Audry Devisanty Wuysang, Abdul Muis and Idham Jaya Ganda**).

This study aims to determine the correlation between the quantity of TCD4+ lymphocyte with the cognitive function impairment in patients infected by HIV.

This cross sectional study involved 40 samples at Wahidin Sudirohusodo Hospital from October to December 2018. Cognitive function was assessed using Montreal Cognitive Assessment of Indonesian version (MoCA-INA) and all infected HIV patients' TCD4+ lymphocyte was counted through blood laboratory examination. The data processing used computer with SPSS program.

The results indicate that from 70% of the 40 samples of men and 30% of women, there are 10 persons (25%) who have 200 - > 500 cell/ μ L of TCD4+ lymphocytes and 6 persons (15%) undergo cognitive function impairment with the value of $p < 0.05$. There are 30 (75%) patients have TCD4+ lymphocyte <200 cell/ μ L and 29 patients (72.5%) undergo cognitive function impairment with the value of $p < 0.05$. The component of executive cognitive function has relationship with the number of TCD4+ lymphocyte with the value of $p < 0.05$ and the component of memory cognitive function has relationship with TCD4+ lymphocyte with the value of $p < 0.05$.

Keywords: The Quantity of TCD4+ Lymphocyte, Cognitive Function Impairment, HIV



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
D. Hipotesis Penelitian.....	4
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>).....	6
B. Struktur HIV	6
C. Patogenesis Infeksi HIV	8
D. Diagnosis HIV	11
E. Infeksi HIV pada Susunan Saraf Pusat	12
F. Manifestasi Neurologis Infeksi HIV	13
G. Fungsi Kognitif	15
H. Hubungan Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif	17
I. Kerangka Teori.....	21
J. Kerangka Konsep.....	22



BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	23
A. Rancangan Penelitian	23
B. Tempat dan Waktu Penelitian	23
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	23
D. Kriteria Restriksi	24
E. Besar Sampel Penelitian	25
F. Cara Pengumpulan Data	25
G. Identifikasi Variabel	27
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	27
I. Pengolahan dan Analisa Data	29
J. Alur Penelitian	30
BAB IV HASIL PENELITIAN	31
A. Karakteristik Responden	31
B. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada pasien terinfeksi HIV	32
C. Korelasi Jumlah CD4 dengan Skor MOCA-INA	37
BAB V PEMBAHASAN	39
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	43
A. Simpulan	43
B. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN	45



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik pasien terinfeksi HIV	32
Tabel 2. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien terinfeksi HIV.....	32
Tabel 3. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Eksekutif pada Pasien terinfeksi HIV ..	33
Tabel 4. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Penamaan pada Pasien terinfeksi HIV	34
Tabel 5. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Memori pada Pasien terinfeksi HIV.....	34
Tabel 6. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Atensi pada Pasien terinfeksi HIV	35
Tabel 7. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Bahasa pada Pasien terinfeksi HIV.....	35
Tabel 8. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Abstraksi pada Pasien terinfeksi HIV ..	36
Tabel 9. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Orientasi pada Pasien terinfeksi HIV ..	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur HIV	7
Gambar 2.	Patogenesis infeksi HIV pada Susunan Saraf Pusat..	17
Gambar 3.	Korelasi Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Skor MOCA-INA.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	47
Lampiran 2. Naskah Penjelasan pada Subjek	48
Lampiran 3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	50
Lampiran 4. Pemeriksaan Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-INA)	52
Lampiran 5. Data Pasien	53
Lampiran 6. Hasil Output SPSS.....	54



DAFTAR SINGKATAN

AIDS	:	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
HIV	:	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
CD4	:	<i>Cluster of Differentiation</i>
ART	:	<i>Anti Retroviral Therapy</i>
RNA	:	<i>Robonucleic Acid</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
TNF- α	:	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
SSP	:	Sistem Saraf Pusat
MoCA-INA	:	<i>Montreal Cognitive Assesment</i> versi Indonesia
MMP	:	Matriks Metalloproteinase
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
MHC	:	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NMDA	:	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
MMSE	:	<i>Mini Mental State Examination</i>
IL	:	<i>Interleukin</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kasus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) di Indonesia terus bertambah jumlahnya, sebagaimana data Ditjen PP dan PL Kemenkes RI jumlah penderita HIV di Indonesia yang dilaporkan tahun 2011 adalah 21.031 kasus dengan 1420 kasus yang meninggal, tahun 2014 adalah 32.711 kasus dengan 996 kasus yang meninggal dan tahun 2016 adalah 41.250 kasus dengan 806 kasus yang meninggal. Sampai Desember 2016 tercatat terjadi 232.323 kasus HIV. Data sampai Maret 2016 untuk propinsi Sulawesi Selatan didapatkan sebanyak 6296 kasus dengan 350 kasus yang meninggal. Keadaan tersebut mampu mengantarkan suatu perubahan di Indonesia dari keadaan *low level epidemic* menjadi *concentrated level epidemic*. (Ditjen PP & PL Kemenkes RI, 2016)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah sejenis retrovirus RNA(*Ribonucleic Acid*). Dalam bentuknya yang asli merupakan partikel yang *inert*, tidak dapat berkembang atau melukai sampai ia masuk ke sel target. Sel target virus ini terutama sel limfosit T karena ia mempunyai reseptor untuk virus HIV yang disebut CD4 (*Cluster Differentiated 4*). Di dalam sel limfosit T, virus dapat berkembang dan seperti retrovirus yang

dat tetap hidup lama dalam sel dengan keadaan inaktif. Walaupun
n virus dalam tubuh pasien terinfeksi HIV selalu dianggap



infeksius yang setiap saat dapat aktif dan dapat ditularkan selama hidup pasien tersebut. (Nasronudin, 2005)

Diperkirakan komplikasi neurokognitif terjadi pada 3%-20% dari seluruh individu yang terinfeksi HIV. Perkembangan pengobatan HIV dengan menggunakan terapi kombinasi antiretroviral (ART) telah mengurangi insidensi gangguan neurokognitif tersebut dibandingkan sebelum era ART. (Moore DJ et al., 2010)

Sel target utama HIV adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4 yaitu limfosit, astrosit, mikroglia, monosit dan makrofag. Virus itu sendiri menstimulasi makrofag untuk memproduksi substansi toksik yang menginduksi inflamasi, destruksi mielin dan sel saraf. Substansi toksik ini dapat berupa sitokin, *chemokine*, *tumor necrosis factors alpha* (TNF- α), *platelet activating factor*. Substansi toksik ini dapat menyebabkan kerusakan dan kematian neuron. yang menimbulkan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV (Scheld M, 1991) Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa sebagian besar lokasi virus terletak di korteks frontal, subkortikal dan ganglia basalis. Hal ini menunjukkan adanya korelasi bermakna dengan ditemukannya dementia pada pasien terinfeksi HIV. (Srivasta S, 2008)

Limfosit T adalah sel yang berperan dalam sistem imun spesifik.

Limfosit TCD4+ adalah limfosit T yang memiliki glikoprotein CD4 pada selnya. Jumlah limfosit TCD4+ telah diketahui berhubungan



dengan gangguan fungsi kognitif. Jumlah limfosit TCD4+ yang rendah meningkatkan HAD (*HIV-Associated Dementia*). (Valcour V et al., 2006).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia antara lain oleh Sukarini NP et al, pada tahun 2015 menyatakan bahwa kadar CD4+ sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV. Subyek dengan kadar CD4+ ≤ 200 sel/ μ L berisiko 9 kali untuk mengalami gangguan kognitif secara signifikan dibandingkan subyek dengan kadar CD4+ ≥ 200 sel/ μ L.

Penelitian Nasreddin, dkk menemukan bahwa tes MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% untuk mendeteksi *Mild Cognitive Impairment*. MoCA versi Indonesia disebut MoCA-Inda telah diuji validitas dan reliabilitas untuk gangguan fungsi kognitif di RSCM Jakarta oleh Husein, dkk. (Nasreddin Z et al., 2005; Husein N et al., 2010).

Berdasarkan uraian diatas penelitian tentang hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif belum dilakukan di Makassar, sehingga perlu dilakukan penelitian tentang hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian sebelumnya, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: “Apakah terdapat hubungan antara jumlah limfosit TCD4+

gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV” dan “Apakah hubungan jumlah limfosit T CD4+ dengan gangguan kognitif pada pasien terinfeksi HIV?”



C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara jumlah limfosit T CD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.

2. Tujuan Khusus

- 2.1 Menentukan jumlah limfosit T CD4+ pasien terinfeksi HIV
- 2.2 Menentukan skor MoCA-Ina pasien terinfeksi HIV
- 2.3 Menentukan jumlah limfosit T CD4+ pasien terinfeksi HIV yang mengalami gangguan fungsi kognitif
- 2.4 Menentukan jumlah limfosit T CD4+ pasien terinfeksi HIV yang tidak mengalami gangguan fungsi kognitif
- 2.5 Membandingkan jumlah limfosit T CD4+ pasien terinfeksi HIV dengan gangguan fungsi kognitif dan tanpa gangguan fungsi kognitif
- 2.6 Membandingkan jumlah limfosit TCD4+ dengan komponen gangguan fungsi kognitif
- 2.7 Menentukan korelasi antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah:

terdapat hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.



2. Semakin rendah jumlah limfosit TCD4+ pasien terinfeksi HIV semakin berat gangguan fungsi kognitif.

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam hal:

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV
2. Data penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan dalam melakukan perencanaan penanganan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.
3. Sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut, khususnya yang berkaitan tentang hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

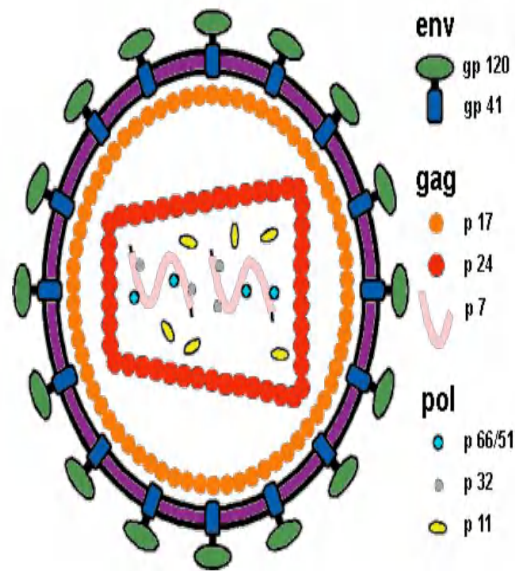
Human Immunodeficiency Virus (HIV) tidak diketahui sampai awal 1980-an kemudian telah menginfeksi jutaan orang dalam sebuah pandemi di seluruh dunia. Hasil infeksi HIV adalah penghancuran sistem kekebalan tubuh yang tanpa henti yang menyebabkan onset sindrom immunodeficiency (AIDS). HIV termasuk dalam keluarga besar lentivirus asam ribonukleat (RNA). Virus ini ditandai oleh hubungan dengan penyakit immunosupresi atau keterlibatan sistem saraf pusat dan dengan masa inkubasi yang panjang setelah infeksi sebelum manifestasi penyakit menjadi jelas. (Klaats EC, 2016).

B. Struktur HIV

Virus dewasa terdiri dari inti padat berbentuk batang yang mengandung genom virus - dua helai asam ribonukleat (RNA) pendek sekitar 9200 nukleotida Basa panjang - bersama dengan enzim reverse transcriptase, protease, ribonuclease, dan integrase, semuanya terbungkus dalam amplop lipid luar yang berasal dari sel inang. Amplop ini memiliki 72 proyeksi permukaan, atau paku, berisi antigen, gp120 yang

itu pengikatan virus ke sel target dengan reseptor CD4. protein kedua, gp41, mengikat gp120 ke dalam amplop lipid. (Klaats EC, 2016).





Gambar 1: Struktur HIV (Klaat EC, 2016)

Dengan mikroskop elektron, membran plasma dari sejumlah limfosit CD4 yang terinfeksi menunjukkan partikel virus pemula dengan diameter sekitar 100 nanometer. Genom HIV, mirip dengan retrovirus pada umumnya, mengandung tiga gen utama - gag, pol, dan env. Gen ini mengkode komponen struktural dan fungsional utama HIV, termasuk protein amplop dan reverse transcriptase. Komponen struktural yang dikodekan oleh env meliputi glikoprotein amplop: glikoprotein glikoprotein gp120 bagian luar dan gubal glikoprotein transmembran yang berasal dari prekursor glikoprotein gp160. Komponen yang dikodekan oleh gen gag termasuk protein inti nukleokapsid p55 (protein prekursor), p40, p24 (kapsid, atau antigen "inti"), p17 (matriks), dan p7 (nukleokapsid); protein yang dikodekan oleh pol adalah enzim protein p66 dan p51 (reverse transcriptase), p11 (protease), dan p32 (integrase). (Klaat EC,



Gen tat (trans-activator transcription) memainkan peran ganda dalam patogenesis HIV. Ini menghasilkan protein pengatur yang mempercepat transkripsi provirus HIV ke mRNA viral full-length. Ini berfungsi dalam transaktivasi gen virus. Selain itu, tat memodulasi ekspresi gen sel inang. Efek dari modulasi semacam itu dapat mencakup peningkatan penekanan kekebalan, apoptosis, dan stres oksidatif. (Klaat EC, 2016)

C. Patogenesis Infeksi HIV

Fase perjalanan infeksi HIV dapat dibagi dalam tiga fase yaitu fase infeksi akut, kronik dan laten.

1. Fase Infeksi Akut

Fase ini terdapat 40-90% kasus yang merupakan keadaan klinis yang bersifat sementara yang berhubungan dengan replikasi virus pada stadium tinggi dan ekspansi virus pada respon imun yang spesifik. Proses replikasi tersebut menghasilkan virus-virus baru yang jumlahnya jutaan dan menyebabkan terjadinya viremia yang memicu timbulnya sindroma infeksi akut. Diperkirakan 50-70% orang yang terinfeksi HIV mengalami sindroma infeksi akut selama 3 minggu setelah terinfeksi virus dengan gejala umum seperti demam, faringitis, limfadenopati, artralgia, mialgia letargi, malaise, nyeri kepala, mual, muntah, diare, ksia, penurunan berat badan. HIV juga dapat menyebabkan an sistem saraf meskipun paparan HIV terjadi pada stadium i masih awal.



Selama masa infeksi akut, HIV mereplikasikan dirinya secara terus-menerus, sehingga mencapai level 100 juta kopi HIV RNA/ml. HIV tersebut mempunyai tropisme pada berbagai sel target, terutama pada sel-sel yang mampu mengekspresi CD4+ yaitu:

1. Sistem saraf : astrosit, mikroglia dan oligodendroglia
2. Sistem sirkulasi : limfosit T, limfosit B, monosit dan makrofag
3. Kulit : sel Langerhans, fibroblast dan dendritik

Terjadi interaksi antara gp120 virus dengan reseptor CD4+ yang terdapat pada sel limfosit T pada awal infeksi, interaksi tersebut menyebabkan terjadinya ikatan dengan reseptor kemokin yang bertindak sebagai koreseptor spesifik CXCR4 dan CCR5 yang juga terdapat pada membran sel target. Proses internalisasi HIV pada membran sel target juga memerlukan peran glikoprotein 41 (gp41) yang terdapat pada selubung virus. Peran dari gp41 tersebut menyebabkan seluruh komponen inti HIV dapat masuk dan mengalami proses internalisasi yang ditandai dengan masuknya inti nukleokapsid ke dalam sitoplasma. (Mamidi A et al., 2002)

2. Fase Infeksi Laten

Pembentukan respon imun spesifik HIV dan terperangkapnya virus dalam sel dendritik folikuler di pusat germinativum kelenjar limfe menyebabkan virion dapat dikendalikan, gejala akan hilang dan mulai

masuk fase laten. Fase ini jarang ditemukan virion di plasma, jumlah besar virus terakumulasi di kelenjar limfe sehingga di dalam



darah jumlahnya menurun. Jumlah limfosit TCD4+ menurun hingga sekitar 500-200 sel/mm³. Fase ini berlangsung rata-rata sekitar 8-10 tahun setelah terinfeksi HIV. Tahun ke-8 setelah terinfeksi HIV akan muncul gejala klinis seperti demam, banyak keringat pada malam hari, kehilangan berat badan kurang dari 10%, diare, lesi pada mukosa dan kulit yang berulang. Gejala-gejala tersebut merupakan awal tanda munculnya infeksi oportunistik. (Mamidi A, et al., 2002).

3. Fase Infeksi Kronik

Selama fase ini terdapat peningkatan jumlah virion secara berlebihan di dalam sirkulasi sistemik dan tidak mampu dibendung oleh respon imun. Terjadi penurunan jumlah limfosit TCD4+ hingga dibawah 300 sel/mm³. Penurunan ini mengakibatkan sistem imun menurun dan pasien semakin rentan terhadap berbagai macam penyakit sekunder. (Mamidi et al., 2002).

Derajat berat infeksi HIV dapat ditentukan sesuai ketentuan WHO melalui stadium klinis pada orang dewasa serta klasifikasi klinis. Stadium klinis I adalah asimtomatis, limfadenopati persisten generalisata. Stadium klinis II adalah penurunan berat badan kurang dari 10% dari berat badan sebelumnya, manifestasi mukokutaneus minor (dermatitis seboroik, prurigo, infeksi jamur pada kuku, ulserasi mukosa oral berulang), herpes zoster dalam lima tahun terakhir, infeksi

ang pada saluran pernafasan atas misalnya sinusitis bakterial.

um klinis III adalah penurunan berat badan lebih dari 10%, diare



kronis dengan penyebab tidak jelas lebih dari satu bulan, demam dengan sebab yang tidak jelas lebih dari satu bulan, kandidiasis oris, TB pulmoner dalam satu tahun terakhir, infeksi bakterial berat misalnya pneumoni. Stadium klinis IV meliputi ensefalitis Toksoplasmosis, infeksi herpes simpleks lebih dari satu bulan, salmonellosis non tifoid disertai septikemia, TB ekstrapulmoner, sarkoma Kaposi, ensefalopati HIV. (WHO, 2007)

D. Diagnosis HIV

Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pada awal infeksi umumnya belum memberikan gejala yang nyata, sehingga diagnosis infeksi oleh HIV pada stadium awal umumnya berdasarkan hasil tes laboratorium. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium mulai dari uji penapisan dengan penentuan adanya antibodi anti-HIV misalnya dengan ELISA yang kemudian dilanjutkan dengan uji kepastian dengan pemeriksaan yang lebih spesifik menggunakan *Western Blot*. (Kumalawati J, 2005)

a. *Rapid test*

Merupakan tes serologik yang cepat untuk mendeteksi IgG antibodi terhadap HIV. Prinsip pengujian berdasarkan aglutinasi sel, imunodot (dipstik), imunofiltrasi atau *imunokromatografi*. A tidak dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil rapid tes dan jika hasil rapid tes reaktif harus dikonfirmasi dengan *Western blot*.



b. *Western blot*

Digunakan untuk konfirmasi hasil reaktif ELISA atau hasil serologi *rapid tes* sebagai hasil yang benar-benar positif. Uji *Western blot* menemukan keberadaan antibodi yang melawan protein HIV spesifik.

c. Hitung jumlah CD4

Nilai normal sel limfosit TCD4+ adalah 500-1200 sel/mm³, digunakan untuk mengetahui sistem imun dari pasien. Jumlah limfosit TCD4+ akan menurun pada pasien terinfeksi HIV. Pemeriksaan jumlah limfosit TCD4+ dengan menggunakan metode *flow cytometry* yang merupakan suatu teknologi perhitungan dan analisis karakteristik fisika dan kimia sebuah sel atau partikel biologi yang lain dengan suatu sensor elektronik. Dengan menggunakan teknik ini dapat diperoleh informasi ukuran, *granulity relative* atau struktur internal dan *fluoresensi* melalui *fluorochromspesifik* dari komponen seluler seperti protein antigen dan asam nukleat. Jumlahnya dinyatakan dalam sel/μL. (Kresno,2010).

E. Infeksi HIV pada Susunan Saraf Pusat

Efek utama HIV pada sistem imun adalah berkurangnya secara progresif sel limfosit TCD4. Keadaan ini menyebabkan disfungsi imunitas

an aktivasi laten yang sudah ada atau infeksi oleh organisme yang nya tidak bersifat patogen. Berkurangnya sel limfosit TCD4 juga batkan disregulasi makrofag yang menimbulkan produksi



berlebihan sitokin proinflamasi dan berbagai kemokin. (Du Pasquier RA, Koralnik IJ, 2003)

Mekanisme masuknya virus HIV ke dalam sistem saraf pusat adalah dengan cara menumpang pada monosit yang terinfeksi virus. Seperti telah diketahui dalam keadaan normal, monosit dapat melewati sawar darah otak. Selanjutnya didalam sistem saraf pusat, monosit yang telah terinfeksi berdiferensiasi menjadi mikroglia (*perivascular microglia*) dan makrofag. Mediator kimia dan protein virus HIV yang dihasilkan oleh kedua jenis sel ini berperan menimbulkan gangguan permeabilitas sawar darah otak. (Yuswanti B et al, 2014)

Makrofag dan mikroglia yang terinfeksi melepaskan sitokin dan mediator yang bersifat neurotoksik terdiri dari *proinflammatory cytokines* ($TNF-\alpha$ I dan $IL-1$), β *chemokines*, *arachidonic acid*, *platelet activating factor*, *nitric oxide*.

Secara kumulatif komponen viral yang bersifat neurotoksik, sitokin dan kemokin bersama-sama membangkitkan kaskade sitotoksik dan disfungsi sistem imun yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan neuron di Susunan Saraf Pusat. (Scarano FG, Garcia JM, 2005)

F. Manifestasi Neurologis Infeksi HIV

Manifestasi neurologis HIV dapat dibedakan atas manifestasi yang disebabkan oleh HIV itu sendiri dan yang disebabkan oleh organisme lain yang menjadi patogen karena terjadinya imunodefisiensi yang disebabkan oleh HIV. Hal ini mengarah pada infeksi oportunistik seperti meningitis



cryptococcus, toxoplasmosis cerebral (*toxoplasma gondii*), dan infeksi *cytomegalovirus*. Ensefalitis Toxoplasmosis adalah akibat dari infeksi oleh parasit intraseluler *Toxoplasmosis gondii*. Ini hampir selalu disebabkan oleh reaktivasi lesi Sistem Saraf Pusat (SSP) yang lama atau penyebaran hematogen dari infeksi yang didapat sebelumnya. Kadang-kadang, itu adalah hasil dari infeksi primer. *Toxoplasma gondii* mampu mempromosikan dan menghambat siklus apoptosis dari SSP, suatu mekanisme yang diyakini sebagai respons fisiologis yang memediasi eliminasi patogen dan mengembalikan homeostasis. (Hammado N et al, 2015)

Tingkat imunodefisiensi direfleksikan oleh jumlah limfosit TCD4+. Spektrum manifestasi neurologis yang ditemukan pada berbagai stadium HIV dibahas berikut ini. (Du Pasquier RA,2003)

a. Stadium awal (Jumlah sel limfosit TCD4+ >500 sel/ μ L)

Pada keadaan ini, pasien hanya mengalami immunosupresi ringan sehingga tidak rentan terhadap infeksi oportunistik. Namun HIV itu sendiri dapat menyebabkan berbagai kondisi neurologis dini pada perjalanan infeksi.

b. Stadium pertengahan (Jumlah limfosit TCD4+ antara 200-500 sel/ μ L).

Pada stadium ini, infeksi oportunistik neurologis jarang terjadi.

Miopati dapat ditemukan pada berbagai stadium penyakit.

Neuropati sensori distal adalah komplikasi saraf perifer tersering infeksi HIV dan mengenai sekitar 30% pasien.



c. Stadium lanjut (Jumlah limfosit TCD4+ <200 sel/ μ L)

Pada stadium ini pasien mengalami infeksi oportunistik maupun beberapa komplikasi neurologis yang secara langsung disebabkan oleh HIV.

G. Fungsi Kognitif

1. Definisi Fungsi Kognitif

Kognisi berasal dari bahasa Latin yaitu "*cognition*" yang berarti "berpikir". Hal ini menunjukkan bahwa seseorang mengetahui dan menyadari keadaan sekitarnya yang diperoleh dari sejumlah fungsi yang kompleks diantaranya adalah orientasi pada waktu, tempat dan orang, memori, kemampuan untuk fokus dan berpikir logis (Pincus JN, 2003). Pengertian kognitif menurut *behavioural neurology* adalah suatu proses dimana semua masukan sensoris (taktil, visual, auditorik) akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut. (Markam S, 2003)

Fungsi kognitif merupakan aktivitas mental secara sadar seperti berpikir, mengingat, belajar dan menggunakan bahasa. Fungsi kognitif juga merupakan kemampuan atensi, memori, pertimbangan, pemecahan masalah serta kemampuan eksekutif seperti merencanakan, menilai, mengawasi dan melakukan evaluasi. (Lastris 2017) Fungsi kognitif adalah kemampuan berpikir dan



memberikan rasionalitas, termasuk proses belajar, mengingat, orientasi, persepsi dan memperhatikan.

2. Gangguan Fungsi Kognitif

Kerusakan kognitif adalah ketika seseorang mengalami masalah dalam mengingat, belajar hal baru, berkonsentrasi atau membuat keputusan yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari.

3. Penilaian status kognitif

Untuk menilai status kognitif dapat dilakukan melalui *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-INA). Penelitian Nasreddin, dkk menemukan bahwa tes MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% untuk mendeteksi *Mild Cognitive Impairment*. MoCA versi Indonesia disebut MoCA-Ina telah diuji validitas dan reliabilitas untuk gangguan fungsi kognitif di RSCM Jakarta oleh Husein, dkk. (Nasreddin Z et al., 2005; Husein N et al., 2010). MoCA-INA dirancang sebagai alat skrining yang memerlukan waktu singkat. Waktu untuk melakukan MoCA-INA sekitar 10 menit. Skor total adalah 30 poin namun bila skor lebih atau sama dengan 26 dikategorikan normal (Latri dan Mayza, 2017).

MoCA-INA terdiri dari 30 poin yang akan diujikan dengan menilai domain kognitif, yaitu :

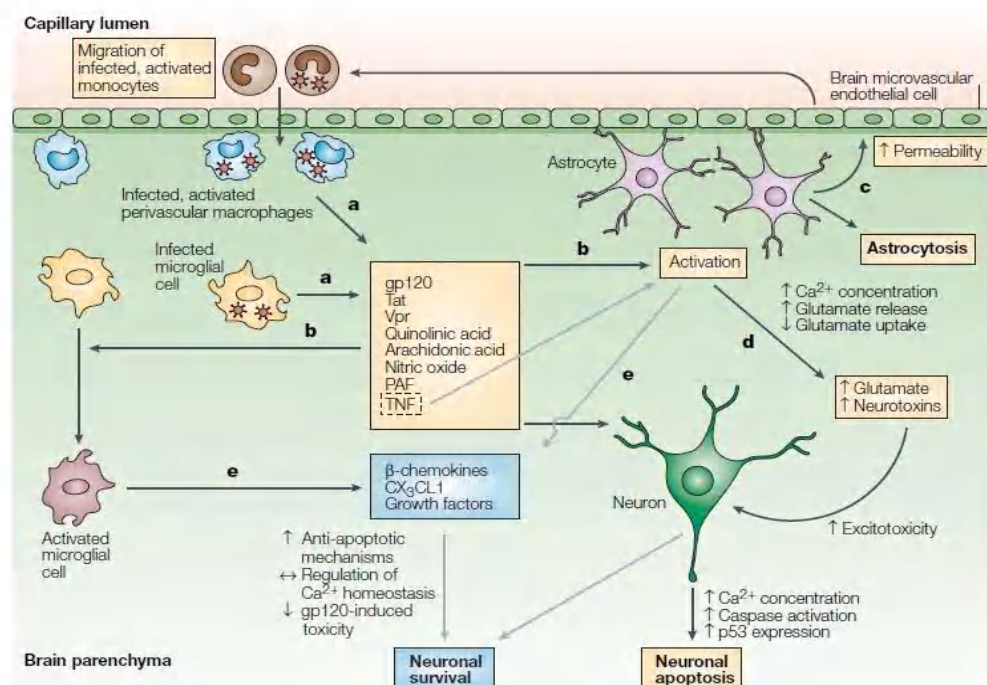
a. Fungsi eksekutif : dinilai dengan *trail making test B* (1 poin)

isuospasial : dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambar kubus 3 dimensi (1 poin)



- c. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (singa, unta, badak ; 3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
- d. *Delayed recall*: menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
- e. Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *digit forward* and *backward* (masing-masing 1 poin)
- f. Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
- g. Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

H. Hubungan Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif



Gambar 2: Patogenesis infeksi HIV pada Susunan Saraf Pusat

(Scarano FG et al, 2005)



Gangguan fungsi kognitif biasanya terjadi saat jumlah CD4 <200 sel/uL pada pasien dengan gejala sistemik penyakit HIV. Perubahan kadar sitokin, radikal bebas dan efek neurotoksik gp120. Abnormalitas histologi berupa infiltrat perivaskular, nodulus mikrogli dan pemotongan dendritik yang terjadi di substansia alba dengan penyebaran ke korteks.

Sel yang menjadi target HIV adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4. Virion HIV cenderung menyerang limfosit T karena terdapat reseptor CD4 pada permukaannya. Reseptor CD4 terdapat pada sel limfosit T, monosit, makrofag dan sel dendritik. Untuk bisa masuk ke dalam sel target, sarung protein HIV gp120 perlu berikatan dengan reseptor CD4. Dengan peran sarung protein HIV gp41 maka terjadi fusi antara permukaan luar HIV dengan membran plasma limfosit TCD4. (Nasronudin, 2007)

HIV akan menginfeksi limfosit TCD4+ dan kemudian menginfeksi makrofag. HIV menginfeksi limfosit TCD4+ yang berpasangan dengan koreseptor kemokin CXCR4 atau CCR5. Tahap awal ketika HIV menginfeksi limfosit TCD4+ dan makrofag, virus tersebut akan menyerang sel tersebut dengan membentuk enzim virus reverse transcriptase yang akan mengubah RNA virus menjadi DNA virus lalu menginsersi genetika sel penderita. Limfosit TCD4+ yang diserang oleh HIV akan rusak sehingga jumlahx akan menurun. (Boisse L et al., 2008;

et al., 2009)



HIV memasuki sistem susunan saraf pusat melalui sawar darah otak dengan perantaraan limfosit T CD4+ dan makrofag. Protein Tat dari HIV akan menyebabkan stres oksidatif, menginduksi apoptosis dan merusak *tight junction* dari sel endotel. Sarung protein HIV gp 160 yang terbagi gp120 dan gp41 telah terbukti toksik terhadap neuron. Cedera neuronal dan kematian sel terjadi melalui paparan protein virus tersebut dan molekul neurotoksik seperti MMPs (matriks metalloproteinase) dan ROS (reactive oxygen species) dan juga NO. Di susunan saraf pusat HIV akan menginfiltrasi makrofag, mikroglia, dan astrosit. (Klatt EC 2016; Boisse L et al., 2008)

Limfosit TCD4+ yang terinfeksi HIV mengaktivasi sitokin pro inflamasi dan kemokin (MCP-1/CCL2, MIP-1 α/β) melalui makrofag atau mikroglia. Peningkatan sitokin di jaringan otak yang terinfeksi HIV seperti TNF- α , IL-8, IL-1 β akan menyebabkan fungsi neuron dan astrosit terganggu. Sitokin tersebut menghalangi pengambilan glutamat oleh astrosit sehingga mengakibatkan akumulasi neurotransmitter eksitatorik. Aktivasi yang berlebihan dari reseptor glutamat (NMDA atau AMPA) menyebabkan eksitotoksisitas yang menuju apoptosis neuronal. (Boisse L et al., 2008)

Terdapat beberapa mekanisme yang secara bersama terlibat dalam patogenesis kerusakan neuron. Makrofag dan mikroglia yang

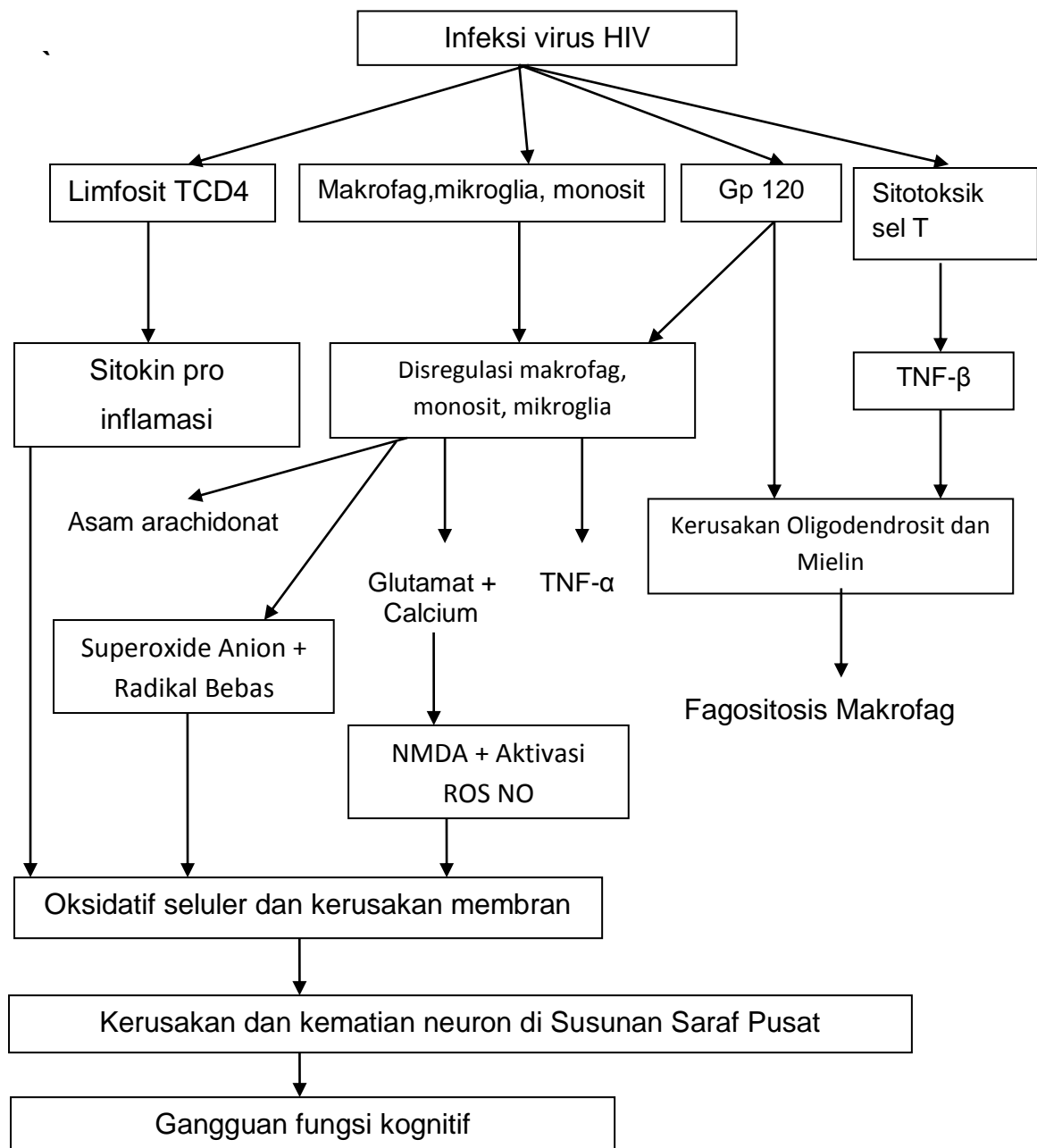
... menghasilkan protein virus yang bersifat neurotoksik baik secara
... maupun tidak langsung. Selain itu makrofag dan mikroglia yang



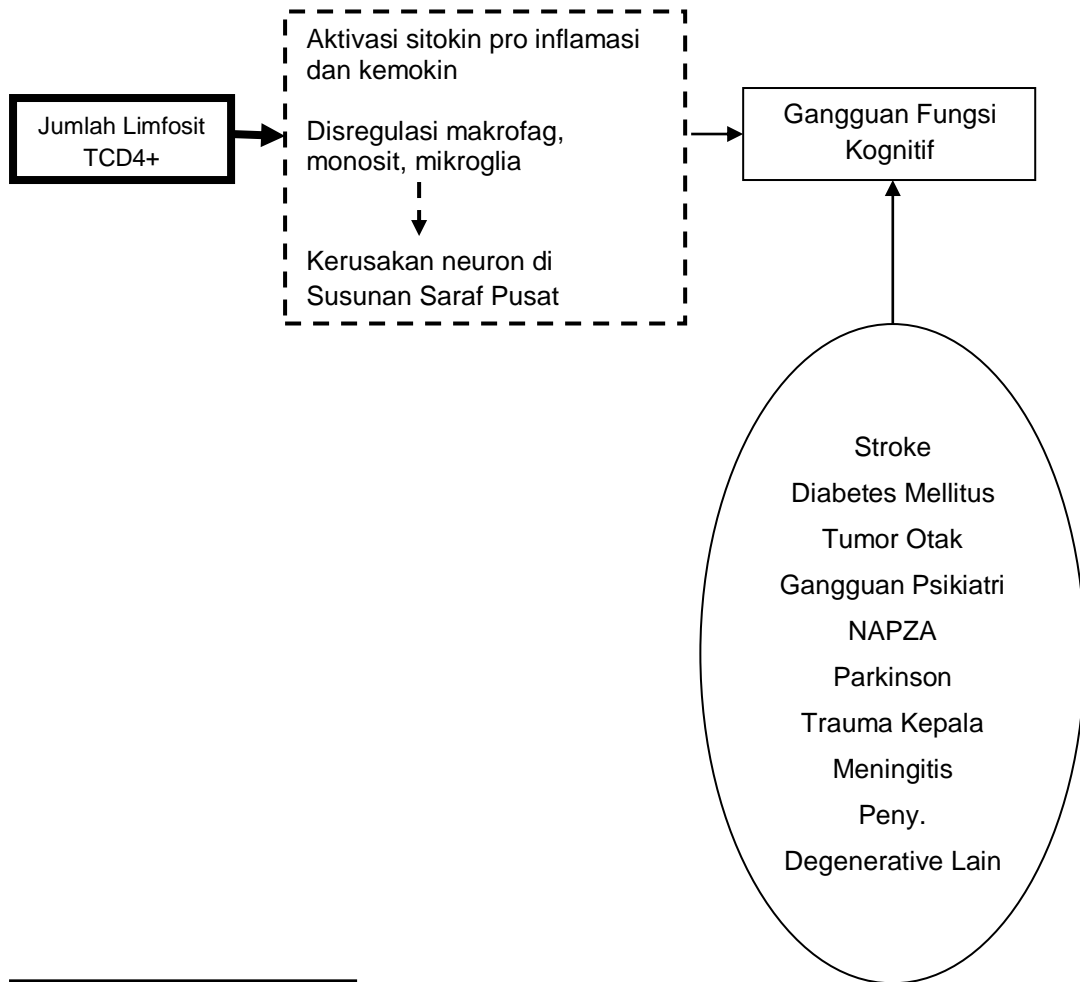
terinfeksi melepaskan sitokin dan mediator yang bersifat neurotoksik terdiri dari *proinflammatory cytokines* (*TNF- α* dan *IL-1*), *β chemokines* (*MIP-1 α* , *MIP-1 β* dan *Rantes*), *α chemokines* *IP-10*, *arachidonic acid*, *nitric oxide*, dan *superoxide anions*. Secara kumulatif komponen viral yang bersifat neurotoksik, sitokin dan kemokin bersama-sama membangkitkan berbagai kaskade sitotoksik dan disfungsi sistem imun yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan atau kematian neuron. Studi immunohistokimia menunjukkan bahwa sebagian besar lokasi virus terletak di ganglia basalis, subkortikal dan korteks frontal. Hal ini menunjukkan adanya korelasi bermakna dengan ditemukannya demencia pada pasien terinfeksi HIV. (Srivasta S, 2008)



I. Kerangka Teori




J. Kerangka Konsep



 : Variabel independen

 : Variabel dependen

 : Variabel antara



 : Variabel kendali