

**HUBUNGAN GANGGUAN KOGNITIF DENGAN JUMLAH CD4  
PADA PASIEN HIV-1**

***CORRELATION BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT WITH CD4 COUNT  
IN HIV-1 INFECTION***

**HAPPY HANDARUWATI**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
(COMBINED DEGREE)**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2012**

**HUBUNGAN GANGGUAN KOGNITIF DENGAN JUMLAH CD4 PADA  
PASIEH HIV-1**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Biomedik

Disusun dan diajukan oleh:

**HAPPY HANDARUWATI**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
(*COMBINED DEGREE*)  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2012**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : HAPPY HANDARUWATI  
Nomor Pokok : C115208202  
Program Studi : Biomedik  
Konsentrasi : *Combined Degree*

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 dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2012

Yang menyatakan,

**HAPPY HANDARUWATI**

## KATA PENGANTAR

Tiada kata yang patut dan indah untuk diucapkan kecuali syukur Alhamdulillah kehadiran Allah SWT , pemilik segala ilmu atas segala nikmat yang dikaruniakan kepada saya selama mengikuti proses pendidikan, khususnya selama penyusunan tesis ini. Berkat segala inayah dan karunia-Nya lah, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul **“Hubungan Gangguan Kognitif Dengan Jumlah CD4 Pada Pasien HIV-1 ”** 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 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 tak langsung.

Pertama-tama, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Kedua orang tua saya yang tercinta, Bapak Tjurigo Guritno dan Ibunda Siti Arifah dan ibu mertua Hj Hafsah, 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, AKP.dr. Sukardi Yunusatas segala doa restu, dukungan baik moril maupun material dan pengorbanannya selama kami mengikuti pendidikan ini. Begitu pula kepada anak kami Achmad Hadi Perdana, Syifa Hadi Laras Tsania dan Achmad Hadi Maulana 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 terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. dr. Muhammad Akbar, Sp.S,PhD.sebagai Ketua Komisi Penasehat yang dengan ikhlas membimbing, mengarahkan, dan membagi ilmu dan pengalamannya kepada kami selama menjalani pendidikan dan penyusunan tugas akhir ini. Terima kasih yang tulus juga penulis ucapkan kepada dr. Abdul Muis, Sp.S(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA, Prof. Dr. dr. Halim Mubin, MSc,Sp.PD, KPIT. Dan Prof.Dr.dr. R. Satriono, MSc,Sp.A(K),Sp.GK sebagai pembimbing sekaligus tim penguji yang telah dengan sabar dan tanpa pamrih membimbing dan mengarahkan kami selama penyelesaian tesis ini dan sepanjang masa pendidikan kami.
2. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf dr. Susi Aulina, Sp.S(K) (periode 2007 sampai dengan 2010), dan dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K) (periode Januari 2011 sampai sekarang) serta Ketua Program Studi dr. Abdul Muis, Sp.S(K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di bagian Ilmu Penyakit Saraf Unhas.

3. Para guru kami : Prof. dr. Danial Abadi, Sp.S (alm), Prof. dr. R. Arifin Limoa, Sp.S(K) (alm), dr. G. Wuysang, Sp.S(K) (alm), Prof.Dr.dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K), dr. Misnah D. Basir, Sp.S(K), dr. A. Kurnia Bintang, Sp.S, MARS, dr. T. Tjahyadi, Sp.S, dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, dr. David Gunawan, Sp.S, dr. Louis Kwandou, Sp.S(K), dr. Nadra Maricar, Sp.S, dr. St. Haeriyah Bukhari, Sp.S, dr. A. Maudari, Sp.S, dr. Hasmawaty Basir, Sp.S, dr. Jumraini Tammasse, Sp.S, dr. Mimi Lotisna, Sp.S, dr Ummu Atiah, Sp.S, dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S, M.Si, dr. Ashari Bahar, Sp.S, M.Kes, FINS, dr. Muh. Iqbal Basri, Sp.S, M.Kes yang telah dengan ikhlas membimbing dan membagi ilmunya kepada penulis selama proses pendidikan kami 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 dan selama proses pendidikan kami. Juga kepada para pegawai dan paramedik di semua rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan. Begitupula kepada Sdr. Suryanto, Sdr. Isdar, SKM, Sdri I Masse, SE, Sdr. Nawir dan Syukur, yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik dalam masalah administrasi, fasilitas perpustakaan serta selama penyelesaian tesis ini.
5. Khusus kepada sahabatku Brainstem: Jimmy, Opa Hasmar, Debby, Angela, Evita, Nur Faisah dan Silvia terima kasih atas kebersamaannya selama menempuh pendidikan.

6. Khusus kepada para responden/sampel penelitian yang telah dengan sabar menjalani proses pemeriksaan selama penelitian berlangsung. Terima kasih 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.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik semua pihak yang telah memberikan dukungannya kepada kami dan semoga ilmu yang kami peroleh dapat bermanfaat adanya.

Makassar, Februari 2012

**HAPPY HANDARUWATI**

## ABSTRAK

**HAPPY HANDARUWATI.** Hubungan Gangguan Kognitif Dengan Jumlah CD4 Pada Pasien HIV-1 (dibimbing oleh **Muhammad Akbar** dan **Abdul Muis**)

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1.

Metode yang digunakan adalah metode cross sectional study dengan 73 sampel dari Rumah Sakit dr.Wahidin Sudirohusodo akassar dan sekitarnya mulai 1 September sampai dengan Desember 2011. Fungsi kognitif dinilai menggunakan *modified* MMSE dan semua penderita HIV-1 dihitung jumlah CD4-nya melalui pemeriksaan laboratorium darah. Pengolahan data menggunakan computer dengan program SPSS.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 73 sampel dalam penelitian ini 69,5% adalah laki-laki dan 31,3% wanita. Sampel dengan jumlah CD4 >500 $\mu$ L sebanyak 8,5% dan 85, 5% memiliki fungsi kognitif normal dengan nilai  $p < 0,05$ . Terdapat 21,7 % pasien dengan jumlah CD4 antara 200 – 500/ $\mu$ L dan 75 % dari jumlah ini memiliki fungsi kognitif terganggu, dengan nilai  $p < 0,05$ . Terdapat 64,4% sampel dengan jumlah CD4 <200/  $\mu$ L dan 31,6 % mengalami gangguan kognitif berat dengan nilai  $p < 0,05$ .

Ada hubungan antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4, makin rendah jumlah CD4 semakin berat gangguan fungsi kognitifnya



## ABSTRACT

**HAPPY HANDARUWATI, MUHAMMAD AKBAR, ABDUL MUIS.** *The Correlation Between Cognitive Impairment With CD4 Count In Patients With HIV-1 Infection*

The study aims to find out correlation between cognitive impairment and CD4 count in patients with HIV-1 infection.

This cross sectional study involved 73 samples in Wahidin Sudirohusodo hospital and its network, from 1 September to 31 December 2011. Cognitive function was measured by using modified MMSE, and all subjects had the assessment of CD4 count through blood examination. The subjects of this study were patients diagnosed as HIV-1 infection.

Out of 73 subjects who were included in this study, 45(61,6%) were males and 28 (38,4%) were females. There were 7( 8,5%) had CD4 count greater than 500/ $\mu$ L, 85,7% of this patients had normal cognitive functions. CD4 between 200-500/ $\mu$ L was found in 32,8% of the samples, and 62,5% of this patients had mild cognitive impairment. CD4 count < 200/ $\mu$ L were found in 57,5%, of the samples; 28,6% of the patients had severe cognitive impairment, and there was no patients with normal cognitive functions in this group.

## DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PEMBIMBING	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. <i>Human Immunodeficiency Virus (Hiv-1)</i> .	
1. Infeksi HIV-1	9
2. Diagnosis	13
3. Hitung Jumlah CD4	15
4. Patogenesis Manifestasi Neurologis Infeksi Hiv-1	17
5. Manifestasi Neurologis Infeksi Hiv	19
6. Sistem Saraf Dan Hiv-1	25

B. Molekul CD4	
1. Peran molekul CD4 dalam perkembangan penyakit	27
2. Limfosit T-CD4 dan HIV-1	28
C. Kognitif	
1. Definisi	29
2. Penurunan Berat Otak Secara Fisiologis	30
3. Gangguan Kognitif Ringan	31
4. Pemeriksaan Fungsi Kognitif	32
5. <i>Modified MMSE</i>	33
D. Gangguan Kognitif Dan Jumlah Cd4 Pada Pasien Hiv-1	34
E. Terapi Anti Retroviral Pada Penderita Hiv/Aids	35
 BAB III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	39
B. Kerangka Konsep	40
 BAB IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	41
B. Subjek Penelitian	41
C. Waktu Dan Tempat Penelitian	41
D. Cara Pengumpulan Data	41
E. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	42
F. Analisis Data Dan Uji Statistik	43
G. Alur Penelitian	46
 BAB V. HASIL PENELITIAN	47
A. Karakteristik Sampel Penelitian	47
B. Analisis Variabel Penelitian	49
C. Analisis Multivariat	51
 BAB VI. PEMBAHASAN	67
 BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	67
 DAFTAR PUSTAKA	68
 LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>halaman</b>
Tabel 1. Distribusi Frekuensi Umur Responden.....	48
Tabel 2. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Responden.....	48
Tabel 3. Distribusi Frekuensi Pendidikan Responden .....	49
Tabel 4. Distribusi Frekuensi Suku Responden.....	50
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Pekerjaan Responden.....	51
Tabel 6. Hasil Analisis Hubungan Antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1/AIDS.....	52
Tabel 8. Hasil Analisis Hubungan Antara umur dengan jumlah CD4 gangguan kognitif pada pasien HIV-1/AIDS.....	54
Tabel 9. Hasil Analisis Hubungan Antara umur dengan gangguan kognitif pada pasien HIV-1/AIDS.....	56
Tabel 10. Hasil Analisis Hubungan Antara jenis kelamin dengan gangguan kognitif pada pasien HIV-1/AIDS.....	57
Tabel 11. Hasil Analisis Hubungan Antara tingkat pendidikan dengan gangguan kognitif pada pasien HIV-1/AIDS.....	58
Tabel 12. Hasil Analisis Hubungan Antara jenis kelamin Dengan gangguan kognitif pada pasien HIV-1/AIDS.....	59
Tabel 13. Hasil Analisis Hubungan Antara tingkat pendidikan Dengan gangguan kognitif pada pasien HIV-1/AIDS.....	60

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>halaman</b>
Gambar 1. Hubungan antara jumlah RNA HIV dengan jumlah limfosit T CD4, selama infeksi HIV tidak diobati.....	12
Gambar 2. Patogenesis infeksi HIV pada sistem saraf.....	19
Gambar 3. Diagram hubungan gangguan kognitif dengan jumlah CD4 .....	57

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Formulir persetujuan peserta penelitian	.....87
2. Rekomendasi persetujuan etik	.....88
3. Blanko Kuesioner	.....89

## DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immune deficiency Syndrome</i>
ARV	: <i>Anti Retro Viral</i>
ART	: <i>Anti Retroviral Therapy</i>
AZT	: <i>zidovudin</i>
Caspase	: <i>Cystein aspartic acid-specific protease</i>
CCR5	: <i>CC Chemokines reseptor 5</i>
CXCR4	: <i>CXC Chemokine reseptor 4</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
DNA	: <i>deoxyribonuclec acid</i>
d4T	: <i>stavudin</i>
EIA	: <i>Enzym-linked Immuno Assay</i>
EFV	: <i>efavirens</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
GKR	: <i>Gangguan Kognitif Ringan</i>
Gp 120	: <i>Glikoprotein 120</i>
HAART	: <i>Highly Active Anti Retroviral Therapy</i>
IFA	: <i>Indirect Immunofluorescence assays</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
NVP	: <i>Nevirapin</i>
RNA	: <i>Robonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen species</i>
SIV cpz	: <i><u>simian immunodeficiency virus</u> cympanze</i>
SIV smm	: <i><u>simian immunodeficiency virus</u> Sooty Mangabey</i>

3 MS : *Modified Mini Mintal State Examination*

3TC : lamifudin



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. LATAR BELAKANG

*Acquired Immune deficiency Syndrome (AIDS)* merupakan suatu sindrom/kumpulan gejala yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*, termasuk retrovirus yang menyerang sistem kekebalan atau pertahanan tubuh. Perkembangan penyakit infeksi oleh *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* di seluruh dunia dalam tahap yang membahayakan, dengan perkiraan jumlah lebih dari 35 juta infeksi pada tahun 2001 menjadi 38 juta pada tahun 2003, dan lebih dari 20 juta kematian sejak 1981. (Nasronudin,2005)

Pada tahun 1983, Jean Claude Chermann dan Luc Montagnier dari Perancis berhasil mengisolasi HIV untuk pertama kalinya dari seorang penderita sindrom limfadenopati, mereka membuktikan bahwa virus tersebut merupakan penyebab AIDS. Ditemukan dua spesies HIV yang menginfeksi manusia yaitu HIV-1 dan HIV-2. Sebagian besar infeksi HIV di dunia disebabkan oleh HIV-1 karena spesies virus ini lebih virulen dan lebih mudah menular dibandingkan HIV-2, sedangkan HIV-2 masih terkurung di Afrika barat. Virus HIV-2 memiliki perbedaan sebesar 55% dari HIV-1 secara antigenik. Perbedaan terbesar lainnya antara kedua *strain* (galur) virus tersebut terletak pada glikoprotein. Kedua spesies HIV yang menginfeksi manusia pada mulanya berasal dari Afrika barat dan tengah, berpindah dari monyet ke manusia dalam sebuah proses yang dikenal sebagai zoonosis. (Reeves, J. D. 2002).

Di Indonesia masalah HIV-AIDS cukup mendapat perhatian, karena Indonesia adalah negara terbuka, sehingga kemungkinan masuknya AIDS cukup besar dan sulit dihindari. Saat ini Indonesia menghadapi ancaman epidemik HIV/AIDS yang semakin besar. Sejak tahun 2000, berdasarkan hasil survei pada sub populasi tertentu, prevalensi HIV di beberapa provinsi telah melebihi 5% secara konsisten. Keadaan tersebut mampu mengantarkan suatu perubahan di Indonesia dari Negara *low level epidemic* menjadi *concentrated level epidemic*. Sampai Juni 2011 tercatat terjadi 26.483 kasus AIDS dengan 5.056 orang korban meninggal dunia. Di Sulawesi Selatan ditemukan 995 kasus dengan prevalensi 12,27%. Jumlah tersebut semakin bertambah seiring dengan banyaknya faktor dan sarana penularan HIV/AIDS. ( Ditjen PPM & PL Kemenkes RI, 2011)

Gangguan neurologis dapat disebabkan oleh virus HIV itu sendiri, komplikasi immunosupresi atau komplikasi metabolik terapi antiretroviral. Diperkirakan komplikasi neurokognitif (NK) terjadi pada 3%-20% dari seluruh individu yang terinfeksi HIV. (Arthur J, 2005). Sel target utama adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4, yaitu astrosit, mikroglia, monosit, dan makrofag. Virus itu sendiri menstimulasi makrofag dan neuron terinfeksi untuk memproduksi substansi toksik yang menginduksi inflamasi, destruksi myelin dan sel saraf. Substansi toksik ini dapat berupa sitokin, *chemokine*, *tumor necrosis factors alpha (TNF $\alpha$ )*, *platelet activating factors*. Glikoprotein antigen *envelope* virus (gp 120) juga dapat menstimulasi makrofag untuk melepaskan substansi yang dapat menghambat fungsi reseptor enzim

neuronal (*N-methyl-D-aspartate*, *NMDA*) menyebabkan kegagalan preventasi terhadap substansi toksik yang diproduksi virus dan sel glia terinfeksi untuk merusak neuron. Kerusakan dan kematian pada neuron ini yang menyebabkan timbulnya gangguan kognitif pada pasien HIV/AIDS .( Scheld Michael,1991)

Derajat defisit neurologis akibat HIV yang menginfeksi sel mikroglia berkorelasi dengan tingkat disregulasi imun, yang diketahui dengan penurunan jumlah CD4. Tingkat imunodefisiensi direfleksikan oleh jumlah limfosit T-CD4. Spektrum manifestasi neurologis dapat ditemukan pada berbagai stadium HIV. Stadium awal jumlah CD4 lebih dari 500/ $\mu$ L, stadium pertengahan, jumlah CD4 200 -500/ $\mu$ L, dan stadium lanjut jumlah CD4 kurang dari 200/ $\mu$ L.(Rathore,2005)

Demensia HIV adalah suatu sindrom klinis yang ditandai dengan gangguan kognitif dan motorik yang menyebabkan hambatan menjalankan aktivitas hidup sehari-hari. Pemeriksaan *neuro imaging* pada penderita HIV-AIDS terjadi penipisan korteks serebri primer, berkurangnya ukuran ganglia basalis, penipisan frontopolar dan korteks bahasa berhubungan dengan perburukan sistem imun yang dapat dinilai melalui jumlah CD4 limfosit darah. (Ronchi D,2002)

Pada orang dengan sistem kekebalan yang baik, jumlah CD4 berkisar antara 1400-1500 sel/ $\mu$ L. Pada penderita HIV/AIDS jumlah CD4 akan menurun dan dapat menyebabkan terjadinya berbagai defisit neurologis. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Marcotte TD, pada tahun 2003

menyatakan bahwa jumlah CD4 merupakan prediktor terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV-1. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ronchi D, tahun 2002 yang menghasilkan bahwa jumlah CD4 yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV-1. Moreno dkk, *pada tahun* 2007 melakukan penelitian terhadap 64 orang penderita HIV di Barcelona Spanyol memperoleh angka prevalensi gangguan kognitif yang meliputi fungsi atensi, memori, bahasa, fungsi eksekutif dan fungsi motorik pada penderita HIV dengan angka CD4  $\leq 200$  sel/ mm<sup>3</sup> sebesar 75% sedangkan  $>200$  sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 50%. Penelitian yang menganalisis hubungan gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada penderita HIV-1 belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antaragangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada penderita HIV-1/AIDS ?

## **C. HIPOTESIS PENELITIAN**

Ada hubungan antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada penderita HIV-1/AIDS, makin rendah jumlah CD4, makin berat gangguan fungsi kognitifnya.

#### **D.TUJUAN PENELITIAN**

1. Tujuan umum

Diketuainya hubungan gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1/AIDS

2. Tujuan Khusus :

- a. Diketuainya jumlah CD4 pada pasien HIV-1/AIDS.
- b. Diketuainya fungsikognitif pada pasien HIV-1/AIDS menggunakan *modified* MMSE .
- c. Diketuainya hubungan gangguan kognitif dengan jumlah CD4 lebih dari 500/ $\mu$ L, 200 sampai 500/  $\mu$ L dan kurang dari 200/ $\mu$ L pada pasien HIV-1/AIDS

#### **E. MANFAAT PENELITIAN**

Dengan diketuainya hubungan antara jumlah CD4 dengan beratnya gangguan kognitif, maka prognosis penderita HIV/AIDS diketahui, dengan demikian dapat dilakukan pencegahan untuk memperbaiki kualitas hidup penderita HIV/AIDS atau ODHA.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV-1).

Pada tahun 1983, Jean Claude Chermann dan Luc Montagnier dari Perancis berhasil mengisolasi HIV untuk pertama kalinya dari seorang penderita sindrom limfadenopati, mereka membuktikan bahwa virus tersebut merupakan penyebab AIDS. Setelah HIV-1 ditemukan, suatu subtipe baru ditemukan di Portugal dari pasien yang berasal dari Afrika Barat dan kemudian disebut HIV-2. Melalui kloning dan analisis sekuens (susunan genetik), HIV-2 memiliki perbedaan sebesar 55% dari HIV-1 dan secara antigenik. Perbedaan terbesar lainnya antara kedua strain (galur) virus tersebut terletak pada glikoprotein. Kedua spesies HIV yang menginfeksi manusia (HIV-1 dan -2) pada mulanya berasal dari Afrika barat dan tengah, berpindah dari monyet ke manusia. Virus HIV-1 merupakan hasil evolusi dari simian immunodeficiency virus (SIVcpz) yang ditemukan dalam subspecies simpanse, *Pan troglodyte troglodyte*. Sedangkan, HIV-2 merupakan spesies virus hasil evolusi strain SIV yang berbeda (SIVsmm), ditemukan pada Sooty mangabey, monyet dunia lama Guinea-Bissau. Sebagian besar infeksi HIV di dunia disebabkan oleh HIV-1 karena spesies virus ini lebih virulen dan lebih mudah menular dibandingkan HIV-2. Sedangkan HIV-2 kebanyakan masih terkurung di Afrika barat. Secara klinis, kedua tipe ini tidak dapat dibedakan. Virus HIV-1 dapat dideteksi paling cepat dua minggu setelah infeksi dan antibodi HIV-1 dapat dideteksi dalam empat hingga enam minggu. (Rathore MH, 2005).

*Human Immunodeficiency Virus* adalah sejenis Retrovirus RNA. 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 Lymfosit T, karena ia mempunyai reseptor untuk virus HIV-1 yang disebut CD4. Di dalam sel Lymfosit T, virus dapat berkembang dan seperti retrovirus yang lain, dapat tetap hidup lama dalam sel dengan keadaan inaktif. Walaupun demikian virus dalam tubuh pengidap HIV-1 selalu dianggap infeksius yang setiap saat dapat aktif dan dapat ditularkan selama hidup penderita tersebut. (Nasronudin, 2005)

Secara morfologis HIV-1 terdiri atas 2 bagian besar yaitu bagian inti (*core*) dan bagian selubung (*envelop*). Bagian inti berbentuk silindris tersusun atas dua untai RNA (*Ribonucleic Acid*). Enzim *reverse transcriptase* dan beberapa jenis protein. Bagian selubung terdiri atas lipid dan glikoprotein (gp 41 dan gp 120). Gp 120 berhubungan dengan reseptor Lymfosit (T4) yang rentan. Karena bagian luar virus (lemak) tidak tahan panas, bahan kimia, maka HIV-1 termasuk virus sensitif terhadap pengaruh lingkungan seperti air mendidih, sinar matahari dan mudah dimatikan dengan berbagai disinfektan seperti eter, aseton, alkohol, jodium hipoklorit dan sebagainya, tetapi relatif resisten terhadap radiasi dan sinar ultraviolet. (Reeves, J. D. 2002).

Virus HIV-1 hidup dalam darah, saliva, semen, air mata dan mudah mati di luar tubuh. HIV-1 dapat juga ditemukan dalam sel monosit, makrofag dan sel glia jaringan otak. Tergolong virus RNA (*Ribonucleic Acid*), yaitu virus yang menggunakan RNA sebagai molekul pembawa informasi

genetik. Keistimewaan HIV adalah kemampuan virus RNA untuk melakukan transkripsi terbalik yaitu dari RNA ke DNA melalui dukungan enzim *reverse transcriptase*. Infeksi virus HIV-1 secara signifikan berdampak pada kapasitas fungsional dan kualitas kekebalan tubuh. Namun sejak mulai dilakukannya terapi ARV (Antiretroviral), beragam studi mencatat penurunan dalam kejadian penyakit saraf, berkurangnya infeksi oportunistik pada susunan saraf pusat dan demensia yang terkait dengan HIV di negara berkembang. Penyakit saraf sering terjadi pada seseorang yang terinfeksi HIV. (Scheld WM. 1991)

### 1. INFEKSI HIV-1

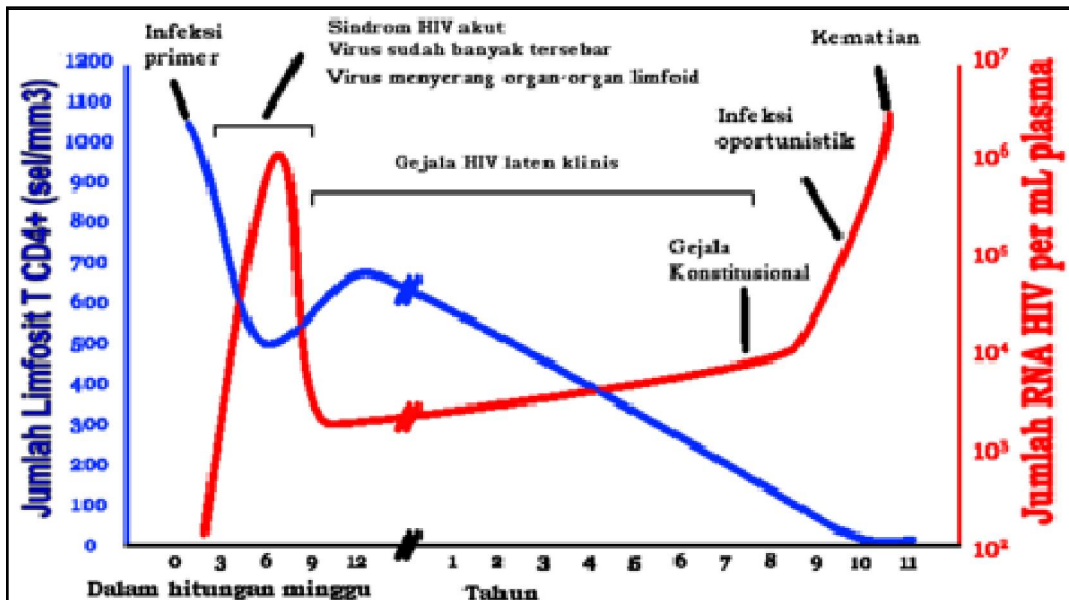
Perjalanan infeksi HIV di dalam tubuh manusia diawali dari interaksi gp 120 pada selubung HIV berikatan dengan reseptor spesifik CD4 yang terdapat pada permukaan membran sel target. Sel target utama adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4 ( astrosit, microglia, monosit-makrofag, limfosit ). Interaksi gp 120 HIV dengan CD4 mengakibatkan terjadi ikatan antara HIV dan sel target. Ikatan semakin diperkuat dengan kehadiran ko –reseptor kedua yang memungkinkan gp 41 menjalankan fungsinya untuk memperantarai masuknya virus ke dalam sel target. Bertindak sebagai ko-reseptor lini kedua adalah 7 (tujuh) reseptor transmembran, tetapi yang terpenting adalah *CC chemokine reseptor 5 (CCR5)* dan *CXC chemokine reseptor 4 (CXCR4)*. Setelah gp 120 HIV terikat pada reseptor CD4 dan ko reseptor CCR5 dan CXCR4, diiringi terjadinya perubahan formasi gp 41 sehingga memungkinkan terjadi insersi pada *region N- terminale hydrophobic fusion –peptide* ke dalam membrane sel target. Akibat insersi ini



menghasilkan fusi kedua membrane. Berbagai komponen atau partikel-partikel HIV memasuki sitoplasma sel target. Informasi genetic HIV yang terbawa melalui genom RNA terbawa masuk ke dalam sitoplasma sel *host* baru. Genom RNA disertai peran enzyme *reverse transcriptase* akan membentuk DNA untai tunggal dan lebih lanjut terjadi transkripsi membentuk DNA untai ganda. Kemampuan HIV-1 menyerang sel tergantung pada kerentanan sel dengan adanya CD4+ *surface antigen*. Reseptor ini ditemukan pada limfosit T *helper* dan pada sel lain, diantaranya sel monosit, sel makrofag, sel folikular dendritik. (Baumann RJ, 2007)

Terjadinya AIDS ditandai oleh penurunan progresif fungsi imun memungkinkan perkembangan sejumlah infeksi bakteri virulen, beberapa infeksi oportunistik, dan malignansi. Progresi penyakit bervariasi tergantung antara faktor pejamu, viral, dan lingkungan. Setelah HIV menginveksi sel target, terjadi proses replikasi yang menghasilkan virus-virus baru (virion) jumlahnya berjuta-juta. Viremia dari begitu banyak virion tersebut memicu munculnya sindrom infeksi akut dengan gejala yang mirip sindrom semacam flu. Diperkirakan bahwa sekitar 50 sampai 70% orang yang terinfeksi HIV mengalami sindrom infeksi akut selama 3 sampai 6 minggu setelah terinfeksi virus dengan gejala umum yaitu demam, limfadenopati, artralgia, mialgia, lethargi, malaise, nyeri kepala, mual, muntah, diare, anoreksia dan penurunan berat badan. Pada fase akut terjadi penurunan jumlah limfosit T yang dramatis dan kemudian terjadi kenaikan limfosit T karena mulai terjadi respon imun. Jumlah limfosit T pada fase ini di atas 500sel/ $\mu$ L, dan kemudian

akan mengalami penurunan setelah 6 minggu terinfeksi HIV. Perkembangan infeksi AIDS setelah masuknya virus memiliki masa laten antara lima dan tujuh tahun bila tanpa terapi.(Rathore MH 2005).



Gambar 1 :Hubungan antara jumlah RNA HIV dengan jumlah limfosit T CD4, selama infeksi HIV tidak diobati ( Abbas AK,1995)

Derajat berat infeksi HIV dapat ditentukan sesuai ketentuan WHO melalui stadium klinis pada orang dewasa serta klasifikasi klinis dan CD4 dari CDC. 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 berulang pada saluran pernapasan atas, misalnya sinusitis bakterial. Stadium klinis III adalah penurunan berat badan lebih 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 septsemia, TB ekstrapulmoner, sarkoma Kaposi, ensefalopati HIV.(WHO,2006)

Prevensi utama berupa menghindari kontak seksual tanpa perlindungan (kondom), menggunakan jarum injeksi bersih (pecandu, akupunktur), dan menggunakan darah transfusi yang bebas HIV-1.(Kartikeyan S,2007)

## **2. DIAGNOSIS**

Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium.Pada awal infeksi umumnya belum memberikan gejala yang nyata, sehingga diagnosis infeksi oleh HIV-1 pada stadium awal umumnya berdasarkan hasil tes laboratorium.Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium mulai dari uji penapisan dengan penentuan adanya antibodi anti- HIVmisalnya dengan ELISA yang kemudian dilanjutkan dengan uji kepastian dengan pemeriksaan yang lebih spesifik menggunakan *Western Blot*.(Kumalawati,2005)

Tabel 1. Tes diagnosis untuk HIV(Kresno,2010)

Tujuan tes skrining HIV adalah untuk mendeteksi antibodi HIV-1 dan HIV-2 dalam serum/plasma. Tujuan tes konfirmasi HIV adalah untuk konfirmasi antibodi HIV-1 dan HIV-2 dalam serum dan plasma. Tes konfirmasi untuk memastikan adanya infeksi HIV dipakai tes *Western Blot* (WB) tetapi tes ini hanya dapat dilakukan di RS rujukan AIDS yaitu RS

Ciptomangunkusumo Jakarta. Tes saring anti HIV-1 dan HIV-2 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar digunakan *immunokromatografi* dan EIA. (Hardjoeno,2001)

#### **a. Rapid test**

Merupakan tes serologik yang cepat untuk mendeteksi IgG antibodi terhadap HIV-1. Prinsip pengujian berdasarkan aglutinasi partikel, imunodot (dipstik), imunofiltrasi atau *imunokromatografi*. ELISA tidak dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil rapid tes dan semua hasil rapid tes reaktif harus dikonfirmasi dengan *Western blot* atau IFA.

#### **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-1 spesifik (struktural dan enzimatik). *Western blot* dilakukan hanya sebagai konfirmasi pada hasil skrining berulang (ELISA atau *rapid tes*). Hasil negative *Western blot* menunjukkan bahwa hasil positif ELISA atau *rapid tes* dinyatakan sebagai hasil positif palsu dan pasien tidak mempunyai antibodi HIV-1. Hasil *Western blot* positif menunjukkan keberadaan antibodi HIV-1 pada individu. (Nasronudin,2007)

#### **c. Hitung jumlah CD4**

Pemeriksaan laboratorium untuk menghitung jumlah CD4 menggunakan metode flow cytometry adalah 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, *granularity relative* atau struktur internal dan *fluoresensi* melalui *fluorochromspesifik* dari komponen seluler seperti protein antigen dan asam nukleat. Jumlahnya dinyatakan dalam sel/ $\mu$ L.(Kresno,2010)

### **3. PATOGENESIS MANIFESTASI NEUROLOGIS INFEKSI HIV-1**

Virus HIV-1 dapat secara langsung menyebabkan injuri sistem saraf atau secara tidak langsung dengan cara membuatnya lebih mudah terserang infeksi lain atau neoplasma. Gejala neurologis yang tidak berkaitan dengan invasi langsung HIV-1 dapat berasal dari infeksi oportunistik yang lebih mudah didapatkan pada anak-anak akibat imunodefisiensi.(Baumann RJ,2007)

Dua jalur utama yang dianggap menyebabkan terjadinya gejala neurologis pada *HIV Associated Neurocognitive Disorders* (HAND) adalah jalur langsung dan tidak langsung.Masing-masing membutuhkan infeksi produktif inisial makrofag perivaskular dan mikroglia.Jalur langsung mengemukakan bahwa protein virus dilepaskan dari sel terinfeksi yang berasal dari monosit menyebabkan kematian neuron melalui interaksi langsung protein virus dengan neuron. Jalur tidak langsung mengemukakan

bahwa kematian neuron dimediasi oleh respon inflamasi yang dilepaskan oleh sel non neuronal terinfeksi dan tak terinfeksi melawan infeksi HIV dan melawan protein HIV yang dilepaskan secara langsung oleh sel terinfeksi. Kedua jalur ini jelas tidak terpisah satu sama lain.(Lind KA,2010)

Jalur tak langsung terjadinya neurodegenerasi pada HAND berpusat pada pelepasan faktor terlarut yang bersifat neurotoksik oleh sel non neuronal sebagai bagian respon inflamasi terhadap partikel virus. Di antara faktor terlarut yang dilepaskan tersebut adalah NO dan TNF yang merusak fungsi neuroprotektif astrosit, termasuk mempertahankan BBB dan *reuptake* glutamat, sekaligus meningkatkan laju apoptosis astrosit. Pelepasan bersamaan secara berlebihan asam amino eksitatoris dan agonis reseptor NMDA lainnya, dan reduksi *reuptake* glutamat dapat menciptakan lingkungan eksitotoksik yang menghasilkan aktivasi berlebihan reseptor NMDA. Akibatnya, konsentrasi Ca intraneuronal mencapai kadar toksik, yang menghasilkan produksi radikal bebas (termasuk *reactive oxygen species* (ROS) dan NO) dan kematian neuron. Proses oksidatif dan *stress* yang dihasilkan mampu menginduksi kematian sel, bahkan tanpa infeksi virus, seperti dikemukakan pada peranan stress oksidatif pada sejumlah penyakit neurodegeneratif lainnya. (Nasronudin, 2005)

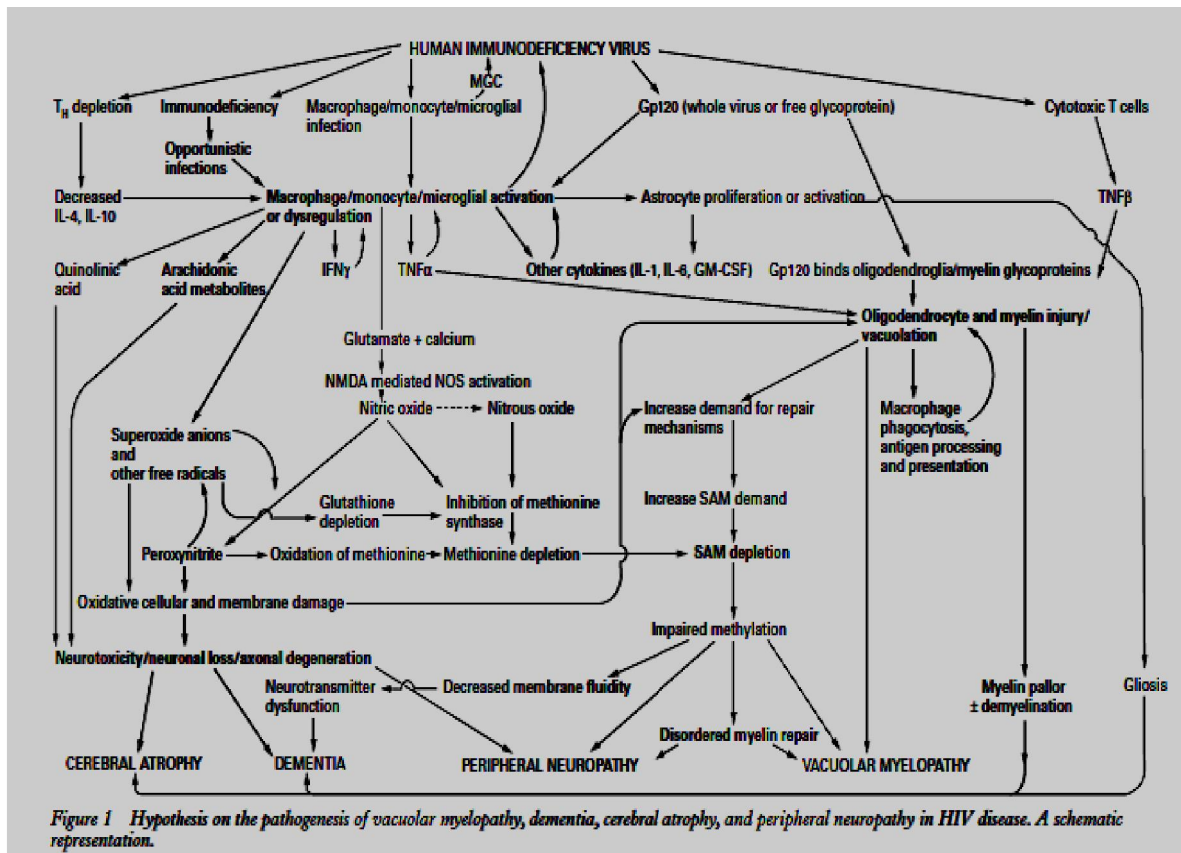
Perubahan patologi pada susunan saraf pusat dapat terjadi melalui mekanisme: Invasi langsung virus HIV-1 melalui sirkulasi hematogen limfosit T dan makrofag terinfeksi. Virus HIV-1 akan mempengaruhi reseptor limfosit CD4 (astrosit serebral) menyebabkan produksi substansi toksik yang merusak neuron dan *blood brain barrier*. Melalui titik imunomediiasi, virus itu

sendiri menstimulasi makrofag dan neuron terinfeksi untuk memproduksi substansi toksik yang menginduksi inflamasi dan destruksi myelin dan sel saraf. Substansi toksik ini dapat berupa sitokin, kemokin, *tumor necrosis factors alpha*, *platelet activating factors*. Antigen glikoprotein *envelope* virus (gp 120) juga dapat menstimulasi makrofag untuk melepaskan substansi yang dapat menghambat fungsi reseptor enzim neuronal (*N-methyl-D-aspartate*, *NMDA*) menyebabkan kegagalan prevensi substansi toksik yang diproduksi virus dan sel glia terinfeksi untuk merusak neuron. Substansi toksik yang dihasilkan oleh virus HIV-1 dan sel glia terinfeksi akan menyebabkan stress oksidatif yang tidak diinginkan mengarah pada kematian neuronal (apoptosis). (Singh, 2010)

Derajat defisit neurologis akibat HIV-1 yang menginfeksi sel mikroglia berkorelasi dengan tingkat disregulasi imun. Pada stadium awal HIV-1 masuk ke CSF saat serokonversi. Pada stadium akhir penyakit, HIV-1 masuk ke otak melalui infeksi kronik meninges, darah yang terinfeksi melalui sel T dan monosit, dan infeksi oleh virus pada sel bebas, karena kerusakan *blood brain barrier* pada pasien penderita AIDS. (Lindl KA, 2010)

Peningkatan kerusakan sistem imun mengaktifasi mekanisme kompensasi, yang menghasilkan berbagai sitokin dan toksin. Sitokin dan toksin ini merusak jaringan saraf sehingga dapat terjadi infeksi sekunder HIV yang berasal dari sel terinfeksi yang bersirkulasi. Hal ini dapat terjadi hanya bila sel yang bersirkulasi memiliki *macrophage-tropic* subtype HIV. Sel makrofag memfasilitasi kerusakan neuron dan melepaskan *neural toxin* yang mempengaruhi astrosit dan oligodendrosit. (Abbas AK, 1995)

Pasien dengan infeksi HIV-1 tahap lanjut dapat mengalami gangguan neurologis seperti *AIDS dementia complex*, dan neuropati perifer. Komplikasi neurologis yang jarang seperti kejang dan meningitis septik terjadi bila jumlah CD4 kurang dari 200 sel/ $\mu$ L. komplikasi ini mungkin disertai *AIDS dementia complex*.( Lindl KA, 2010)



Gambar 2 : Patogenesis infeksi HIV pada sistem saraf( Tan SV,1998)

#### 4. 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. Tingkat imunodefisiensi direfleksikan oleh jumlah limfosit T CD4. Spektrum manifestasi neurologis yang ditemukan pada berbagai stadium HIV dibahas berikut ini. (Du Pasquier RA, 2003)

**a. Stadium awal (Jumlah sel T CD4 >500/ $\mu$ L)**

Pada keadaan ini, pasien hanya mengalami imunosupresi ringan, sehingga tidak rentan terhadap infeksi oportunistik. Namun, HIV-1 itu sendiri dapat menyebabkan berbagai kondisi neurologis dini pada perjalanan infeksi. Pada waktu serokonversi, pasien mengalami meningitis aseptik. CSF menunjukkan pleiositosis limfosit, peningkatan konsentrasi protein dan kadar glukosa normal. Pasien lainnya dapat mengalami paralisis fasial perifer. Hal ini dapat terjadi pada berbagai stadium infeksi HIV tapi predominan ditemukan pada masa serokonversi. Berbeda dengan paralisis fasial perifer idiopatik, CSF selalu abnormal abnormal. *Inflammatory demyelinating polyradiculopathy* adalah kondisi yang secara klinis menyerupai sindrom Guillain-Barre, terjadi pada masa serokonversi atau selama fase asimtomatik yang panjang. Perbedaan utama dengan sindrom *Guillain Barre* adalah adanya *pleiositosis* pada CSF. Keadaan ini berespon terhadap plasmaferesis. Pada stadium ini, pasien HIV-1 ini biasanya tidak tahu telah mengalami HIV-1 seropositif sehingga uji serologi HIV-1 sebaiknya dilakukan (Rathore MH, 2005).

### **b. Stadium pertengahan (Jumlah sel T CD4 antara 200-500/ $\mu$ L)**

Pada kategori ini, infeksi oportunistik neurologis jarang terjadi. Bisa ditemukan mononeuritis multipleks, proses vaskulitis yang menyebabkan infark saraf dan dapat terjadi sebelum maupun setelah onset AIDS. Miopati dapat ditemukan pada berbagai stadium penyakit akibat HIV-1 itu sendiri atau akibat obat anti HIV-1. Keduanya menyebabkan kelemahan otot proksimal sehingga sulit dibedakan. Mialgia tampaknya lebih umum ditemukan pada miopati akibat anti HIV-1. (Rathore MH, 2005)

Polineuropati sensoris distal adalah komplikasi saraf perifer tersering pada infeksi HIV-1, mengenai sekitar 30% pasien. Terjadi degenerasi distal aksonal yang melibatkan serabut bermielin dan tak bermielin. Ditemukan berkurangnya sensoris pada kaki, kemudian tangan, sering dengan nyeri *dysesthesia*. Ini umumnya terjadi pada pasien dengan imunosupresi tahap lanjut, walaupun dapat terjadi saat jumlah CD4 di atas 500  $\mu$ L. gabapentin adalah pilihan terapi yang baik karena sering meringankan komplikasi ini dan tidak berinteraksi dengan obat antiretroviral lainnya. (Tan SV, Guillof RJ, 1997)

### **c. Stadium lanjut (Jumlah sel T CD4 <200/ $\mu$ L)**

Pada stadium ini pasien mengalami infeksi oportunistik maupun beberapa komplikasi neurologis yang secara langsung disebabkan oleh HIV. Beberapa infeksi oportunistik dan tumor dapat ditemukan bersamaan di otak pada penderita HIV-1 dan juga dapat terjadi *superimposed* terhadap ensefalopati HIV-1. (Rathore MH, 2005)

## 5. DEMENSIA KOMPLEKS YANG MENYERTAI HIV

Gangguan kognitif biasanya terjadi saat jumlah CD4 <200 sel/ $\mu$ L pada pasien dengan gejala sistemik penyakit HIV. Pathogenesis berupa perubahan kadar sitokin, radikal bebas, dan efek neurotoksik gp 120. Abnormalitas histologi berupa infiltrat perivaskular, nodulus microglia, sel giant multinuclear, dan pemotongan dendritik yang terjadi di substansia alba dengan penyebaran relatif ke korteks.(Lindl KA,2010)

Keluhan berupa konsentrasi buruk, gangguan memori jangka pendek, dan waktu berpikir dan reaksi melambat. Kecanggungan dan gangguan gait dapat diikuti dengan abnormalitas traktus kortikospinalis. dapat ditemukan gambaran penyakit psikiatrik dan perubahan personalitas.(Rathore MH,2005) Pemeriksaan neurofisiologi menunjukkan berkurangnya proses berpikir dan memori jangka pendek.

Manajemen berupa HAART, bila mungkin termasuk zidovudin (efikasi terbukti) atau obat lainnya yang melintasi *blood brain barrier*, dapat menghasilkan perbaikan fungsi intelektual dan kembali hidup tidak tergantung.Pasien mungkin membutuhkan dukungan psikologis dan sosial.(Singh N, Thomas FP. 2010)

### a. Ensefalitis Virus

Virus varicella zoster adalah penyebab penting meningoensefalitis mungkin dipersulit oleh kelemahan nervus cranialis dan vaskulitis cerebral yang mengarah pada infark cerebral. Pertimbangkan pada pasien strok atau

*transient ischaemic attacks*, bahkan tanpa ruam vesikular. Pemeriksaan *CT scan* kepala atau MRI bisa menunjukkan bukti iskemik atau hemoragik. Penanganan dengan asiklovir 10 mg/kgBB/8 jam diberikan paling kurang 14 hari. Ensefalitis CMV terjadi pada imunodefisiensi tahap lanjut dan mungkin diduga bila ditemukan bukti penyakit CMV pada organ lain atau darah dan CSF positif PCR. (Rathore MH, 2005)

#### **b. Toxoplasmosis Cerebral (*Toxoplasma gondii*)**

Gejala terutama berupa *confusion*, nyeri kepala, perubahan personaliti, hemiparese, gangguan sensoris fokal, serangan tiba-tiba, dan demam. Gambaran MRI atau *CT scan* menunjukkan lesi *ring enhancing*, biasanya multipel, terutama pada cortex dan *deep gray matter*. Diagnosis banding, terutama bila lesi tunggal, termasuk limfoma primer, cerebritis kriptokokkus, dan tuberkuloma. Perubahan CSF tidak spesifik. Pemeriksaan serologis toksoplasma positif pada 90%. (Singh N, 2010)

Terapi standar untuk toksoplasmosis serebral adalah sulfadiazine 100 mg/kg/hari dalam dosis terbagi dan pirimetamin 200 mg *loading dose* diikuti 50-100 mg/hari dengan asam folat untuk mengurangi toksisitas sumsum tulang. Klindamisin dosis tinggi 1,2 g intravena 4 kali sehari bila alergi terhadap sulfonamide. (Du Pasquier RA, 2003)

#### **c. Meningitis *Cryptococcus***

Infeksi ini dapat terjadi dengan onset akut atau tersamar. Keluhan ringan berupa nyeri kepala, *dizziness*, iritabilitas, atau somnolen. Keluhan yang lebih berat berupa perubahan tingkah laku, bingung, atau

*seizure*. Kadang-kadang ditemukan diplopia, penurunan visus, *facial numbness* atau kelemahan facial. Beberapa pasien HIV positif mungkin asimtomatik pada awalnya, tidak ditemukan petunjuk pada pemeriksaan fisik. Sebagian besar pasien afebris atau demam ringan namun dapat ditemukan pula keluhan demam hingga suhu 39°C. Tanpa atau kaku kuduk ringan. Abnormalitas fokal nervus cranialis dapat ditemukan berupa edema papil, dan paresis nervus cranialis. Kehilangan visus total dapat ditemukan pada kasus peningkatan tekanan intracranial, infeksi yang secara langsung mengenai tractus opticus, chorioretinitis, atau arachnoiditis adhesif. Defisit sensoris dan motoris fokal jarang, selain yang ditemukan pada nervus cranialis, dan terjadi pada tahap akhir penyakit. Hiper-refleks, klonus *ankle* dan tanda Babinski dapat ditemukan pada beberapa pasien.

Pada pasien yang pada awalnya berespon terhadap terapi, gejala yang timbul kembali merupakan tanda peringatan terjadinya hidrosefalus. Pada pemeriksaan CSF ditemukan penurunan kadar glukosa, leukosit 20/mm<sup>3</sup> atau lebih predominan limfosit, dan peningkatan kadar protein. Organisme dideteksi dengan uji terhadap antigen *Cryptococcus* pada CSF dan kultur. Pemeriksaan *neuro-imaging* biasanya normal tapi *cryptococcomas* dapat terjadi pada ganglia basalis.

Penatalaksanaan infeksi *Cryptococcus* pada pasien AIDS jarang bersifat kuratif dan membutuhkan terapi supresi setelah penanganan keadaan akut. Terapi inisial dengan amfoterisin B selama 10-14 hari, dilanjutkan flukonazol oral selama 8 minggu. *Maintenance* terapi dengan flukonazol dilanjutkan hingga kadar CD4 >200 sel/mm<sup>3</sup> dan dipertahankan

selama paling kurang 6 bulan. Terapi inisial dengan flukonazol oral dipertimbangkan pada pasien yang tidak berisiko tinggi. Indikator risiko tinggi adalah status mental abnormal, titer antigen *Cryptococcus* lebih dari 1:1024 dan jumlah sel darah putih CSF kurang dari 20 sel/mm. ( Rathore, MH 2005)

## 6. SISTIM SARAF DAN HIV

Efek utama HIV pada sistim imun adalah berkurangnya secara progresif sel limfosit CD4. Keadaan ini menyebabkan disfungsi imunitas selular dan aktifasi infeksi laten yang sudah ada atau infeksi oleh organisme yang sebelumnya tidak bersifat patogen. Berkurangnya sel limfosit CD4 juga mengakibatkan disregulasi makrofag yang menimbulkan produksi berlebihan sitokin proinflamasi dan berbagai khemokin.( Du Pasquier RA, Koralnik IJ,2003)

Untuk masuk ke dalam sistim saraf pusat, virus HIV terlebih dahulu harus menginfeksi sel yang memiliki reseptor CD 4. Reseptor CD 4 terdapat pada sel limfosit T, monosit, makrofag dan sel dendritik. Selain itu dalam proses infeksi sel oleh HIV juga diperlukan koreseptor khemokin yaitu CCR5 dan CXCR4. (Singh N, Thomas FP, 2010)

Mekanisme masuknya virus HIV ke dalam sistim saraf pusat adalah dengan cara menumpang pada monosit yang terinfeksi virus. Seperti telah diketahui dalam keadaan normal monosit dapat melewati sawar darah otak. Selanjutnya di dalam sistim saraf pusat, monosit yang telah terinfeksi berdiferensiasi menjadi mikroglia ( *perivascular microglia* ) dan makrofag ( *meningeal macrophages ; choroid plexus macrophages*). Kedua jenis sel ini

kemudian bertanggung jawab dalam penyebaran HIV-1 di otak dan medula spinalis. Mediator kimia dan protein virus HIV-1 yang dihasilkan oleh kedua jenis sel ini berperan menimbulkan gangguan permeabilitas sawar darah otak. Disfungsi sawar darah otak lebih lanjut memudahkan masuknya virion HIV-1 baik secara langsung melintasi sawar darah otak ataupun dengan cara menumpang seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. (Ivey NS, Andrew G, 2009)

Terdapat beberapa mekanisme yang secara bersama terlibat dalam patogenesis kerusakan neuron. Makrofag dan mikroglia yang terinfeksi menghasilkan protein virus yang bersifat neurotoksik baik secara langsung maupun tidak langsung. Selain itu makrofag dan mikroglia yang terinfeksi melepaskan sitokin dan mediator yang bersifat neurotoksik terdiri dari *proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  dan IL-1),  $\beta$  chemokines ( MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  dan Rantes ),  $\alpha$  chemokines IP-10, arachidonic acid, platelet activating factor, quinolinic acid, nitric oxide, dan superoxide anions.* (Singh N, Thomas FP, 2010)

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 neuron.

## **7. MOLEKUL CD4**

Semua sel yang berfungsi dalam respon imun diketahui berasal dari sel induk yang kemudian berdiferensiasi menjadi dua jalur yaitu jalur limfoid yang membentuk limfosit dan jalur mieloid yang membentuk sel-sel fagosit. Sel

imunokompeten yang utama adalah limfosit T dengan berbagai subsetnya (*T-helper, T-sepresor, T-sitotoksik*) dan limfosit B, masing-masing dapat dibedakan satu dari yang laen karena mempunyai fungsi yang berbeda dan mengekspresikan antigen permukaan yang karakteristik untuk masing-masing jenis sel. Antigen permukaan mempunyai korelasi dengan stadium diferensiasi karena itu disebut juga antigen diferensiasi (*cluster of differentiation= CD*). Limfosit T-CD4 mempunyai fungsi untuk diferensiasi sel B dan aktivasi makrofag. Sebagian besar CD4 diekspresikan pada permukaan sel T-helper yang berinteraksi dengan MHC (*Major Histocompatibility Complex*). (Kresno,2010)

#### **a. Peran limfosit T- CD4 dalam perkembangan penyakit**

Limfosit T-CD4; subpopulasi limfosit juga dikenal sebagai sel -T pembantu, adalah koordinator dari respon kekebalan, misalnya, memberikan bantuan kepada sel B dalam produksi antibodi, dan meningkatkan respon imun seluler terhadap antigen. "CD" atau cluster diferensiasi adalah protein diekspresikan pada permukaan sel sistem *hematopoetik*. Ekspresi protein ini digunakan dalam nomenklatur limfosit. Lebih dari 300 molekul dari CD telah dilaporkan sejauh ini. Protein ini sering dikaitkan dengan fungsi tertentu dari sel. Sel dengan fungsi yang berbeda menunjukkan molekul CD berbeda (misalnya: CD3 + T sel-sel limfosit total, CD4 + sel T penolong, sel-sel CD8 + T sitotoksik limfosit dan CD19 + B limfosit). Limfosit T CD4 menempati posisi sentral dalam mengatur fungsi kekebalan tubuh. Limfosit T CD4 adalah target utama HIV. (Kresno,2010)



## **b. Limfosit T-CD4 dan HIV-1**

Target HIV pada limfosit T-CD4 menarik perhatian Karena limfosit T tersebut penting untuk menentukan progresivitas penyakit. Dalam hitungan jam pajanan terhadap HIV-1, sel CD4 ditemukan terinfeksi menunjukkan replikasi virus aktif. Sel CD4 yang terinfeksi melepaskan virion oleh tunas melalui membran sel atau dengan lisis sel yang terinfeksi. Partikel virus menginfeksi sel yang tidak terinfeksi kemudian dirilis limfosit T- CD4. Sel-sel ini membawa provirus HIV terintegrasi ke dalam DNA inang tanpa multiplikasi virus yang aktif. Selama infeksi HIV primer, jumlah sel T- CD4 dalam darah menurun dari 20% sampai 40%. Dalam infeksi HIV-1, di samping pengurangan jumlah limfosit T CD4, kekurangan kualitatif diidentifikasi peran limfosit T CD4. Kerusakan fungsi limfosit T CD4 pada HIV-1 terjadi sangat awal pada infeksi akut. Setelah infeksi HIV-1 akut primer, seseorang dapat tetap bebas dari penyakit terkait HIV-1, meskipun replikasi HIV terus menerus pada organ limfoid dan kehancuran tanpa henti, menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh. (Brew Jb, 1996). Respon limfosit T-CD4 terjadi terutama pada infeksi akut, kemudian jumlahnya berangsur-angsur menurun sejalan dengan perjalanan infeksi HIV-1 yang cenderung berlangsung progresif. Penurunan jumlah limfosit T-CD4 menyebabkan terjadi imunodefisiensi pada infeksi HIV-1. (Nasronudin, 2005)

## **B. GANGGUAN KOGNITIF**

### **1. DEFINISI**

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 kompleks yang diantaranya adalah orientasi pada waktu, tempat dan orang; memori; kemampuan aritmetika; berpikir abstrak; kemampuan untuk fokus dan berpikir logis. Pengertian yang lebih sesuai menurut behavior neurologi dan neuropsikologi, kognitif adalah suatu proses semua masukan sensorik (taktil, visual, dan auditorik) akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensorik tersebut. (Pincus JN, 2003).

### **2. PENURUNAN BERAT OTAK SECARA FISIOLOGIS**

Akibat proses menua secara fisiologis, terjadilah penurunan kemampuan otak secara wajar. Berat otak manusia pada saat berumur di atas 60 tahun menunjukkan sampai 17 % lebih ringan dibandingkan dengan orang dewasa. (Tak PW, 2002) Pengurangan otak terjadi karena degenerasi neuronal dan terbentuknya gliosis yang merupakan perubahan menua primer (*primary aging change*). Perubahan ini tidak sama untuk semua bagian otak. Pengurangan jumlah neuron yang paling banyak kelihatan terdapat pada kelompok neuron dilapisan kedua dan keempat (lamina granularis interna dan

lamina granularis ekstema) didaerah frontal dan temporal superior yang mencapai 50% pada dekade ke-9. (Wijoto, 2002) Hipokampus sejak usia pertengahan kehilangan sel neuron sebanyak 5% tiap dekade. (Adams RD,1997) Berdasarkan studi neuropsikologi, fisiologi dan brain imaging bagian otak yang paling sensitif mengalami perubahan pada proses menua adalah korteks prefrontal (bagian yang memfasilitasi memori *retrieval*) dan lobus temporal medial (bagian konsolidasi penimbunan memori. Campbell WW menemukan kehilangan neuron dan penurunan secara linear di hipokampus sebanyak 25% antara 45 - 95 tahun. *Locus ceruleus* dan subtansia nigra kehilangan neuron sekitar 35%, sedangkan nukleus vestibularis dan oliva inferior relatif tetap. (Tak PW, 2002)

#### **a. Gangguan Kognitif Ringan ( GKR )**

GKR adalah suatu keadaan yang ditandai oleh gangguan ringan *recent memory* tanpa demensia atau gangguan kognitif lain, yang abnormal menurut usia atau pendidikan (Petersen,1999 dan Rubins, 2000). Petersen et al (1999) yang dikutip Kusumoputro, 2000 berdasarkan penelitian longitudinalnya menyimpulkan bahwa GKR merupakan keadaan transisi antara kognitif normal dan demensia. Kriteria diagnosa yang dianjurkan oleh Petersen dkk untuk penderita GKR adalah :1). Ada keluhan memori, 2). Aktifitas hidup sehari-hari normal, 3). Fungsi kognitif secara umum normal, 4). Memori abnormal untuk usia, dan 5). Tidak ada demensia. (Wiyoto,2002)

Pada GKR ditemukan penurunan fungsi kognitif pada seseorang dimana tidak ditemukan pada orang lain dengan umur yang sama. Dalam stadium ini aktifitas hidup sehari-hari masih normal sementara keluhan memori sudah mulai muncul. Sekitar 12% penderita mengalami GKR dalam jangka waktu 1 tahun, atau 20% dalam 3 tahun. Perjalanan menjadi demensia akan melalui tahap GKR. Oleh sebab itu GKR disebut juga stadium prodromal untuk demensia. Tahap ini menjadi penting karena intervensi terapeutik pada stadium awal lebih efektif dalam memperlambat progresifitas penyakit, dibanding bila telah berkembang menjadi demensia.(Poerwadi T, 2002)

### **b. Demensia**

Demensia adalah penurunan daya ingat yang disertai dengan dua atau lebih gangguan kognitif: orientasi, perhatian, bahasa, praksia, visuospasial, fungsi eksekutif dan kontrol motorik; 2) Munculnya tanda fokal neurologik; 3) Hubungan di antara kedua penyakit ini bermanifestasi atau berpengaruh dengan munculnya satu atau lebih keadaan berikut: onset demensia dalam tiga bulan mengikuti stroke, penurunan mendadak fungsi kognitif, fungsi kognitif berfluktuasi seperti anak tangga. Kriteria diagnosis demensia menurut DSM-IV: (a) Adanya gangguan kognitif multipleks yang dicirikan oleh 2 keadaan berikut: 1) Gangguan memori, 2) Satu atau lebih gangguan kognitif (afasia, apraksia, agnosia, gangguan fungsi eksekutif; (b) Gangguan kognitif pada menyebabkan gangguan fungsi sosial & okupasional yang jelas dan penurunan tingkat kemampuan sebelumnya yang jelas; (c) Tanda & gejala neurologis fokal (Poerwadi T,2002)

### 3. PEMERIKSAAN FUNGSI KOGNITIF

Terdapat beberapa ukuran standarisasi fungsi *neurobehavioral* yang umum digunakan oleh para klinisi. Ukuran-ukuran ini dapat digunakan memeriksa secara kuantitatif perkembangan gejala sejalan dengan waktu dan respon pada pengobatan. Beberapa ukuran yang secara potensial bermanfaat adalah *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Modified Mini Mental State Examination (3MS)*, *Clinical Dementia Rating* (CDR), *Neuro-Psichiatry Inventory* (NPI), dan *Beck Depression Inventory* (BDI). Dari kesemuanya di atas, yang paling sering digunakan adalah MMSE. (Adams RD, 2005)

#### 4. MODIFIED MINI MENTAL STATE EXAMINATION (3MS)

Modified MMSE diperkenalkan oleh *Teng and Chui* pada tahun 1987, tes ini berkonsentrasi pada aspek kognitif pada fungsi mental dan mengeluarkan pertanyaan yang menyangkut mood, pengalaman mental abnormal dan bentuk pikiran. Tes 3MS ini dibuat untuk meningkatkan kegunaan tes MMSE. Pada tes 3MS terjadi: penambahan 4 buah item subtes yaitu (tempat dan tanggal lahir, *word fluency*, kemiripan atau similaritas dan *delay recall*) dengan total skor yang lebih luas dari 0-100. Hal ini dilakukan dalam usaha untuk mendapatkan suatu variasi sampel fungsi kognitif yang lebih luas, meliputi suatu jangkauan tingkat kesukaran yang lebih luas, dan meningkatkan reliabilitas dan validitas skor tes. (Teng, E.L., Chui, H.C.1987) Tes ini terbagi menjadi 2 bagian. Bagian pertama

adalah bagian yang hanya memerlukan respon vokal dan mencakup orientasi, memori, dan atensi. Bagian kedua menguji kemampuan penamaan, mengikuti perintah verbal dan tulisan, menulis suatu kalimat secara spontan, dan meniru gambar poligon kompleks yang sama dengan Gambar "*Bender-Gestalt*". Karena membaca dan menulis termasuk dalam bagian kedua, pasien dengan gangguan penglihatan yang berat dapat mengalami kesulitan tambahan dan biasanya dipermudah dengan tulisan yang besar sehingga memungkinkan penilaian. Skor total maksimum adalah 100. (Tombough TN, 1996)

Pemeriksaan dengan nilai maksimal cukup baik dalam mendeteksi gangguan kognitif, menetapkan data dasar dan memantau penurunan kognitif dalam kurun waktu tertentu. Jika skor 91 sampai dengan 100 normal, 79 sampai 90 menunjukkan gangguan kognitif ringan (GKR), 49 sampai dengan 78 menunjukkan fungsi kognitif terganggu, dan kurang dari 48 gangguan kognitif berat. (Teng, E.L., Chui, H.C.1987)

### **C. GANGGUAN KOGNITIF DAN JUMLAH CD4 PADA PASIEN HIV-1**

Gangguan kognitif biasanya terjadi saat jumlah CD4 <200 sel/ $\mu$ L pada pasien dengan gejala sistemik penyakit HIV. Perubahan kadar sitokin, radikal bebas, dan efek neurotoksik gp 120. Abnormalitas histologi berupa infiltrat perivaskular, nodulus mikrogli, dan pemotongan dendritik yang terjadi di substansia alba dengan penyebaran ke kortek.

Keluhan berupa konsentrasi buruk, gangguan memori jangka pendek, waktu berpikir dan reaksi melambat. Kecanggungan dan gangguan gait dapat diikuti dengan abnormalitas traktus kortikospinalis. Pemeriksaan neurofisiologi menunjukkan berkurangnya proses berpikir dan memori jangka pendek. Manajemen berupa HAART, bila mungkin termasuk zidovudin (efikasi terbukti) atau obat lainnya yang melintasi *blood brain barrier*, dapat menghasilkan perbaikan fungsi intelektual dan kembali hidup tidak tergantung. Pasien mungkin membutuhkan dukungan psikologis dan sosial.

*Cluster Differentiated* (CD4) adalah co-reseptor yang membantu reseptor sel T (TCR) dengan sel antigen-presenting. Menggunakan posisinya yang berada di dalam sel T, CD4 menguatkan sinyal yang dihasilkan oleh TCR dengan merekrut sebuah enzim, yang dikenal sebagai kinase tirosin LCK, yang penting untuk mengaktifkan molekul yang terlibat dalam kaskade sinyal dari sel T diaktifkan. CD4 juga berinteraksi langsung dengan MHC kelas II molekul pada permukaan sel antigen-presenting menggunakan nya ekstraseluler domain. (Abbas, 2010)

Berbagai sel dapat menjadi target dari HIV, tetapi HIV virion cenderung menyerang limfosit T karena terdapat reseptor CD4 pada permukaannya, yang merupakan pasangan ideal bagi gp 120 permukaan (surface glikoprotein 120) pada permukaan luar HIV (enveloped). Sel yang menjadi target HIV adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4. Untuk bisa masuk ke dalam sel target gp 120 HIV perlu berikatan dengan reseptor CD4. Reseptor CD4 ini berada pada permukaan limfosit T, monosit,

makrofag, Langerhan's, sel denritik, astrosit, mikroglia. Dengan peran gp 41 transmembran (transmembran glikoprotein 41), maka permukaan luar dari HIV terjadi fusi dengan membran plasma limfosit T-CD4.(Nasronudin, 2007). Infeksi HIV pada sel limfosit T-CD4 tidak saja berakhir dengan replikasi virus, tetapi juga berakibat perubahan fungsi sel T-CD4 dan sitolisis, hingga populasinya berkurang atau menurun jumlahnya.

Terdapat beberapa mekanisme yang secara bersama terlibat dalam patogenesis kerusakan neuron. Makrofag dan mikroglia yang terinfeksi menghasilkan protein virus yang bersifat neurotoksik baik secara langsung maupun tidak langsung. Selain itu makrofag dan mikroglia yang terinfeksi melepaskan sitokin dan mediator yang bersifat neurotoksik terdiri dari *proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  dan IL-1)*,  *$\beta$  chemokines ( MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  dan Rantes )*,  *$\alpha$  chemokines IP-10*, *arachidonic acid*, *platelet activating factor*, *quinolinic 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 ditandai dengan penurunan jumlah CD4, 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 demensia pada pasien HIV-1.(Srivastava S, 2009)



#### **D. TERAPI ANTIRETROVIRAL PADA PENDERITA HIV/AIDS**

Angka harapan hidup penderita HIV dilaporkan meningkat di negara barat sejak dimulainya penggunaan HAART( highly active anti retroviral therapy ). Supresi virus dalam peredaran darah sistemik mampu menurunkan angka kejadian infeksi oportunistik yang merupakan penyebab utama kematian dan kesakitan pada penderita HIV. Kini HIV dianggap merupakan salah satu penyakit kronik yang dapat ditatalaksana dengan baik dalam jangka panjang.(Stewart G,2004)

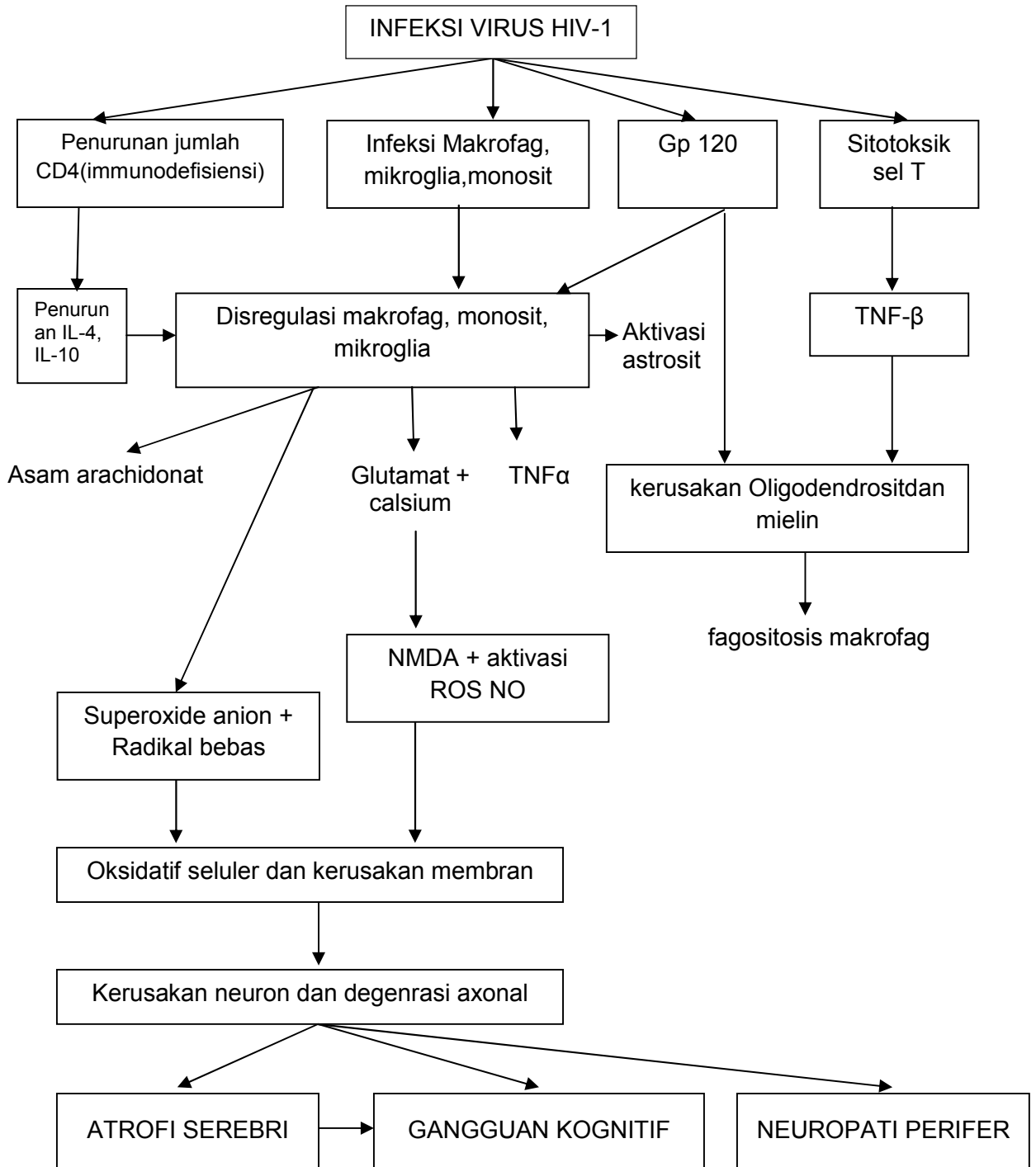
ARV mulai dipakai di Indonesia sejak tahun 1990 namun pada saat itu harganya masih sangat mahal. Pada tahun 1997 Pokdisus AIDS FKUI mencanangkan program akses diagnosis dan terapi AIDS, melalui program itu dilakukan kerjasama dengan perusahaan farmasi yang memproduksi ARV dalam bentuk obat paten sehingga harganya dapat ditekan. Pada tahun 2001 tim Pokdisus AIDS FKUI yang dikirim ke India dapat mendatangkan obat retroviral generik ke Indonesia. Sejak saat itu penderita HIV di Indonesia dapat menikmati ARV generik. Akses terhadap terapi ARV bagi penderita HIV di Indonesia menjadi semakin luas semenjak Kimia Farma ikut memproduksi ARV generik pada tahun 2004.

Rekomendasi WHO pada Juni 2004 ARV utama untuk negara berkembang sebagai ARV *first-line* adalah kombinasi berikut :d4T/3TC/NVP (stavudin/lamifudin/nevirapin), d4T/3TC/EFV (stavudin/lamifudin/efavirens) AZT/3TC/NVP(zidovudin/lamifudin/nevirapin),AZT/3TC/EFV(zidovudin/lamifudin/efavirens). Kombinasi AZT/3TC/NVP merupakan kombinasi ARV yang

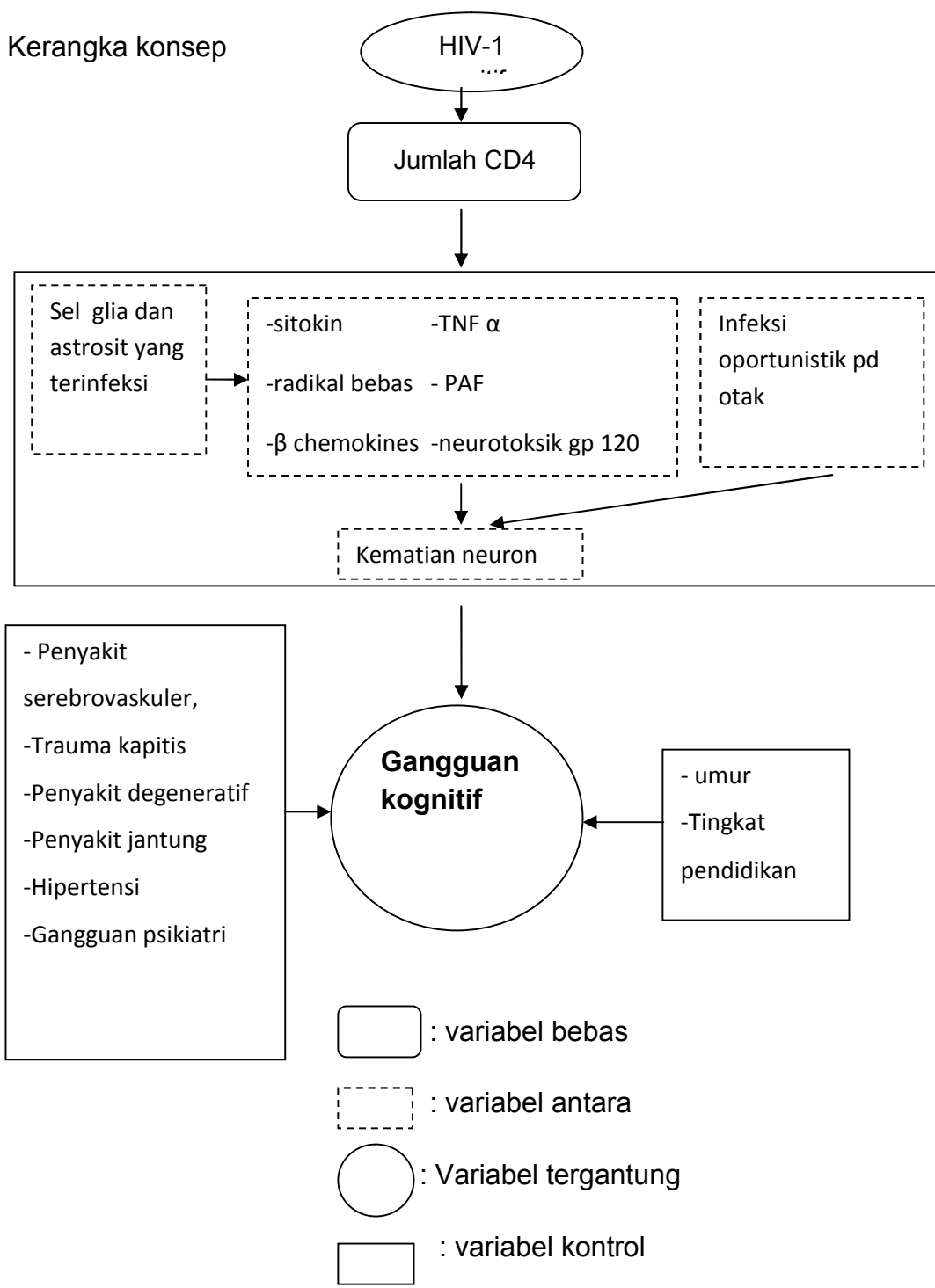
digunakan oleh Pokdisus AIDS FKUI. Dosisnya adalah AZT 2 X 300 mg/hari, 3TC 2 X 150 mg/hari dan NVP 2 X 200 mg/hari. Selain ketiga obat tersebut juga disediakan obat lain misalnya d4T, EFV dan ddl untuk digunakan sebagai alternatif bagi penderita yang tidak dapat mentoleransi salah satu dari komponen kombinasi AZT/3TC/NVP.

**BAB III**  
**KERANGKA PENELITIAN**

**A. Kerangka Teori**



B. Kerangka konsep



- : variabel bebas
- : variabel antara
- : Variabel tergantung
- : variabel kontrol

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di unit rawat jalan dan rawat inap RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Pelamonia, RS Labuang Baji, RS Bhayangkara Makassar, PKM Kassi-kassi, PKM Ujungpandang Baru,. Dilaksanakan mulai Agustus 2011 sampai jumlah sampel terpenuhi.

#### **C. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah semua penderita HIV positif yang berkunjung ke unit rawat jalan dan rawat inap RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Pelamonia, RS Labuang Baji, RS Bhayangkara Makassar, PKM Kassi-kassi, PKM Ujungpandang Baru.

#### **D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel**

Sampel penelitian adalah penderita dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sampel diperoleh berdasarkan *consecutive sampling*

## **E. Besar Sampel**

Perkiraan besar sampel menggunakan rumus:

$$n = \frac{Z^2 \times pq}{d^2} = \frac{1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.05^2} = 72,9 \approx 73 \text{ sampel}$$

Z = nilai standar = 1,96 dengan interval kepercayaan ( $\alpha = 0,05$ )

P = penderita HIV yang mengalami gangguan kognitif

Q = 1-P

D = degree of reliability

## **F. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi**

### 1. Kriteria inklusi

- Semua penderita yang didiagnosis HIV-1 positif
- Semua penderita HIV positif dengan tingkat pendidikan minimal SD
- Semua penderita HIV positif yang berusia 20-40 tahun.

### 2. Kriteria eksklusi

- Bila penderita HIV-1 positif mengalami satu atau lebih gangguan berikut:

trauma kapitis, penyakit serebrovaskular, penurunan kesadaran.

- Penderita HIV-1 yang telah mendapatkan HAART

## G. Definisi operasional dan kriteria obyektif

### 1. Definisi operasional

- a. Umur penderita dinyatakan dalam tahun dan dihitung berdasarkan tanggal lahir, sampai pasien diambil untuk dijadikan sampel.
- b. Tingkat pendidikan adalah tingkat pendidikan formal yang pernah diikuti dan dinyatakan kelulusannya dengan ijazah.
- c. HIV-1 positif adalah adalah seseorang yang telah diperiksa laboratorium darahnya dengan skrining Rapid tes HIV dan tes konfirmasi dan hasilnya positif.
- d. Gangguan fungsi kognitif : gangguan fungsi kognitif ditandai dengan adanya gangguan pada pemeriksaan Modified MMSE (3MS)
- e. *Modified MMSE (3MS)* adalah alat ukur yang digunakan untuk menilai fungsi kognitif penderita HIV-1 positif yang terdiri atas fungsi orientasi, registrasi, atensi, kalkulasi, recall (memori), bahasa, abstraksi dan praksis. (lampiran 2)

Kriteria obyektif 3MS :

Normal : 91-100

Gangguan kognitif ringan skor : 79-90

Kognitif terganggu , skor : 49-78

Gangguan kognitif berat, skor : kurang dari 49

- f. Jumlah CD4 adalah jumlah CD4 yang telah diukur melalui pemeriksaan laboratorium dari sampel darah dan dinyatakan dengan sel/ $\mu$ L

Jumlah CD4 Tinggi : Lebih dari 500/ $\mu$ L

Jumlah CD4 sedang : 200-500/ $\mu$ L

Jumlah CD4 rendah : kurang dari 200/ $\mu$ L

## 2. Kriteria Objektif

### Cara Kerja

- a. Penelitian dilakukan oleh peneliti sendiri pada sampel penelitian yang memenuhi kriteria sampel penelitian.
- b. Data identitas sampel: nama, umur, jenis kelamin, pendidikan diperoleh pada saat wawancara.
- c. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik pada populasi, lalu ditetapkan sampel memenuhi kriteria inklusi.
- d. Dilakukan pemeriksaan menggunakan *Modified MMSE*(3MS).
- e. Data yang diperoleh diolah menggunakan program SPSS

### H. Analisis data dan uji statistik

Data-data dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data.

Untuk pengujian digunakan :

#### 1. Analisis univariat

Digunakan untuk deskriptif karakteristik data dasar berupa distribusi frekuensi.

#### 2. Analisis bivariat

Menggunakan uji *chi square* untuk membandingkan gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV-1 dengan jumlah CD4 tinggi, sedang dan rendah

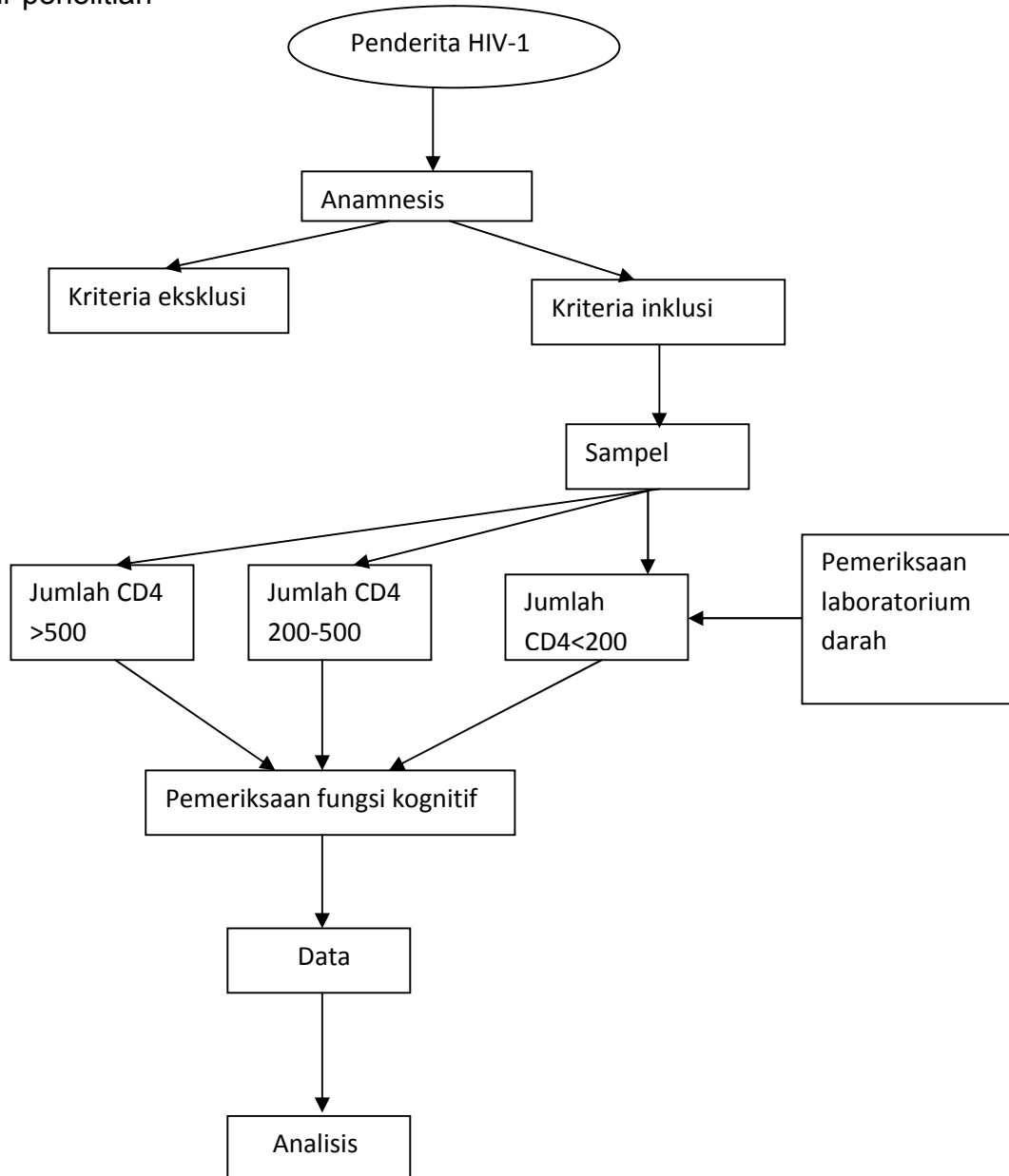
Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut :

- a. tidak bermakna bila  $p > 0,05$
- b. bermakna bila  $p \leq 0,05$
- c. sangat bermakna bila  $p < 0,01$



Data yang terkumpul diolah melalui program SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Untuk mengetahui hubungan antara variabel terhadap gangguan kognitif dilakukan analisa *chi-square*

Alur penelitian



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Makassar dari tanggal 26 Agustus 2011 sampai jumlah sampel terpenuhi. Penarikan sampel dengan cara *consecutive sampling*. Banyaknya sampel yang sekaligus dijadikan responden berjumlah 73 orang. Dari 73 responden tersebut kemudian dilakukan pengolahan data dengan menggunakan beberapa uji yang antara lain :

##### 1. Analisis Univariat

Analisis Univariat dilakukan untuk menilai distribusi frekuensi variabel yang relevan dengan tujuan penelitian sebelum dianalisis lebih lanjut. Adapun Variabel yang dimaksud dalam analisis adalah sebagai berikut :

##### a. Umur

Hasil distribusi frekuensi umur responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel.1  
Distribusi Frekuensi Umur Responden

<i>Umur</i>	Frekuensi	%
20 – 30 tahun	45	61,6
31 – 40 tahun	28	38,4
Total	73	100

Data primer, 2011

Dari tabel 1 di atas diperoleh data bahwa dari 73 responden yang berada dalam kategori umur 20 – 30 tahun berjumlah 45 orang (61,6%), sedangkan yang berada dalam kategori umur 31 – 40 tahun berjumlah 28 orang (38,4%).

#### **b. Jenis Kelamin**

Hasil distribusi frekuensi jenis kelamin responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel.2  
Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Responden

Jenis Kelamin	Frekuensi	%
Perempuan	24	32,9
Laki-laki	49	67,1
Total	73	100

Data primer, 2011

Berdasarkan tabel 2 di atas didapatkan data bahwa dari 73 responden yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 24 orang (32,9%) dan yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 49 orang (67,1%).

#### **c. Pendidikan**

Hasil distribusi frekuensi pendidikan responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel.3  
Distribusi Frekuensi Pendidikan Responden

Pendidikan	Frekuensi	%
SD	2	2,7
SMP	17	23,3
SMA	32	43,8
Strata 1	22	30,1
Total	73	100

Data primer, 2011

Berdasarkan data tabel 3 di atas menunjukkan bahwa dari 73 responden yang memiliki pendidikan SD berjumlah 2 orang (2,7%), pendidikan SMP berjumlah 17 orang (23,3%), pendidikan SMA berjumlah 32 orang (43,8%), dan pendidikan Strata 1 berjumlah 22 orang (30,1%).

**d. Suku**

Hasil distribusi frekuensi suku responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 4  
Distribusi Frekuensi Suku Responden

Suku	Frekuensi	%
Bugis	24	32,9
Makassar	13	17,8
Jawa	21	28,8
Manado	5	6,8
Lain-lain	10	13,7
Total	73	100

Data primer,2011

Berdasarkan tabel di atas bahwa dari 73 responden yang berasal dari suku Bugis 24 orang (32,9%), Makassar 13 orang (17,8%), Jawa 21 orang (28,8%), Manado 5 orang (6,8%) dan lain-lain (Maluku, Ternate, Muna, Tolaki, Buton, Bali dan Sunda) 10 orang (13,7%).

**e. Pekerjaan**

Hasil distribusi frekuensi pekerjaan responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 5.  
Distribusi Frekuensi Pekerjaan Responden

Pekerjaan	Frekuensi	%
IRT	16	21,9
Mahasiswa	6	8,2
Wiraswasta	30	41,1
BUMN	5	6,8
POLRI	3	4,1
PNS	13	17,8
Total	73	100

Data primer,2011

Berdasarkan tabel di atas bahwa dari 73 responden yang memiliki pekerjaan sebagai IRT (Ibu rumahtangga) sebanyak 16 orang (21,9%), Mahasiswa 6 orang (8,2%), Wiraswasta 30 orang (41,1%), BUMN 5 orang (6,8%), POLRI 3 orang (4,1%), dan PNS 13 orang (17,8%).

#### f. Jumlah CD4

Hasil distribusi jumlah CD4 responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 6  
Distribusi frekuensi jumlah CD4 responden

Jumlah CD4	Frekuensi	%
Rendah	42	57,5
Sedang	24	32,9
Tinggi	7	9,6
Total	73	100

Data primer 2011

#### g. Fungsi Kognitif

Hasil distribusi fungsi kognitif responden dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 7  
Distribusi frekuensi fungsi kognitif responden

Fungsi kognitif	Frekuensi	%
normal	13	17,8
GKR	28	38,4
terganggu berat	20	27,4
Total	73	100

Data primer, 2011

## 2. Hasil Analisis Bivariat

Analisis bivariat ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1.

**a. Hubungan antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1**

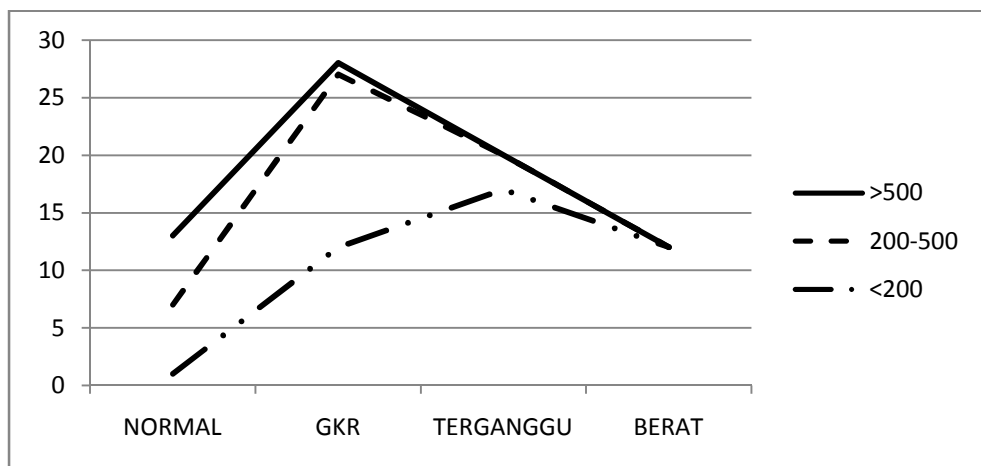
Setelah dilakukan tabulasi data dan dilakukan analisis univariat, maka selanjutnya dilakukan uji statistik dengan menggunakan *uji chi square* untuk melihat hubungan antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4, seperti yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 8  
Hasil Analisis Hubungan Antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1

Jumlah CD4	Gangguan kognitif			Berat	Jumlah	<i>P</i>
	Normal	Ringan	Terganggu			
Tinggi	6(85,7%)	1(14,3%)	0(0%)	0(0%)	7(100%)	0,000
Sedang	6(25%)	15(62,5%)	3(12,5%)	0(0%)	24(100%)	
Rendah	1(2,4%)	12(28,6%)	17(40,6%)	12(28,6%)	42(100%)	
Total	13(17,8%)	28(38,4%)	20(27,4%)	12(16,4%)	73(100%)	

Data primer,2011

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat, dari 73 orang responden, yang mengalami gangguan kognitif terbanyak adalah kategori gangguan kognitif ringan, yaitu sebanyak 28 orang dan yang memiliki jumlah CD4 terbanyak adalah kategori rendah sebanyak 42 orang. Hasil uji chi-square diperoleh nilai *P hitung*  $0,000 < P \text{ value } 0,05$  , dari kedua analisis tersebut dapat diartikan bahwa  $H_0$  ditolak atau  $H_a$  diterima, yang berarti bahwa ada hubungan yang bermakna atau signifikan antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1.



Gambar 3. diagram hubungan gangguan kognitif dengan jumlah CD4

**b. Hubungan antara gangguan kognitif dengan stadium klinis pada pasien HIV-1**

Setelah dilakukan tabulasi data dan dilakukan analisis univariat, maka selanjutnya dilakukan uji statistik dengan menggunakan *uji chi square* untuk melihat hubungan antara gangguan kognitif dengan stadium klinis pasien HIV-1, seperti yang tertera pada tabel berikut

Tabel 9  
Hasil Analisis Hubungan Antara gangguan kognitif dengan stadium klinis pada pasien HIV-1

Stadium	Gangguan kognitif				Jumlah	P
	Normal	Ringan	Terganggu	Berat		
Stadium 1	5(71,4%)	2(28,6%)	0(0%)	0(0%)	7(100%)	0,000
Stadium 2	5(35,7%)	8(57,1%)	1(7,1%)	0(0%)	14(100%)	
Stadium 3	3(10,7%)	15(53,6%)	10(35,7%)	0(0%)	28(100%)	
Stadium 4	0(0%)	3(12,5%)	9(37,5%)	12(50%)	24(100%)	
Total	13(17,8%)	28(38,4%)	20(27,4%)	12(16,4%)	73(100%)	

Data primer,2011



Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat, dari 73 orang responden, yang mengalami gangguan kognitif terbanyak adalah kategori ringan sebanyak 28 orang dan yang termasuk stadium klinis terbanyak adalah stadium 3 sebanyak 42 orang. Hasil uji *chi-square* diperoleh nilai *P hitung*  $0,000 < P \text{ value } 0,05$ , dari kedua analisis tersebut dapat diartikan bahwa  $H_0$  ditolak atau  $H_a$  diterima, yang berarti bahwa ada hubungan yang bermakna atau signifikan antara gangguan kognitif dengan stadium klinis pada pasien HIV-1.

**c. Hubungan antara umur dengan CD4 pada pasien HIV-1**

Setelah dilakukan tabulasi data dan dilakukan analisis univariat, maka selanjutnya dilakukan uji statistik dengan menggunakan *uji chi square* untuk melihat hubungan antara umur dengan jumlah CD4, seperti yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 10  
Hubungan umur dengan jumlah CD4 pada penderita HIV-1/AIDS

Umur	Jumlah CD4			P
	rendah	sedang	tinggi	
20 – 30 tahun	27	13	5	0,614
31 – 40 tahun	15	11	2	
Total	42	24	7	73

Data primer 2011

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat, dari 73 orang responden, yang memiliki jumlah CD4 rendah terbesar pada kelompok umur 20-30 tahun sebanyak 27 responden, dan jumlah CD tinggi terbesar juga pada kelompok umur 20-30 tahun. Hasil uji *chi-square* diperoleh nilai *P hitung*  $0,614$ ,  $P \text{ value } > 0,05$ , dari

kedua analisis tersebut dapat diartikan bahwa hubungan yang tidak bermakna atau tidak signifikan antara umur dengan jumlah CD4 pada pasien HIV-1.

**d. Hubungan antara umur dengan fungsi kognitif pada pasien HIV-1**

Setelah dilakukan tabulasi data dan dilakukan analisis univariat, maka selanjutnya dilakukan uji statistik dengan menggunakan *uji chi square* untuk melihat hubungan antara umur dengan fungsi kognitif, seperti yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 11  
Hubungan umur dengan fungsi kognitif pada pasien HIV-1

Umur	Fungsi kognitif				P
	normal	GKR	Terganggu	Berat	
20 – 30 tahun	7	15	12	11	0,127
31 – 40 tahun	6	13	8	1	
Total	13	28	20	12	73

Data primer,2011

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat, dari 73 orang responden, yang memiliki gangguan fungsi kognitif berat terbanyak pada kelompok umur 20-30 yaitu 11 orang. Jumlah responden dengan gangguan kognitif ringan juga ter besar pada kelompok usia ini. Hasil uji chi-square diperoleh nilai *P hitung 0,127*, *P value > 0,05*, dari kedua analisis tersebut dapat diartikan bahwa hubungan yang tidak bermakna atau tidak signifikan antara umur dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV-1.

**e. Hubungan antara jenis kelamin dengan fungsi kognitif pada pasien HIV-1**

Setelah dilakukan tabulasi data dan dilakukan analisis univariat, maka selanjutnya dilakukan uji statistik dengan menggunakan *uji chi square* untuk melihat hubungan antara jenis kelamin dengan fungsi kognitif seperti yang tertera pada tabel berikut

Tabel 12  
Hubungan jenis kelamin dengan fungsi kognitif pada pasien HIV-1

Jenis kelamin	Fungsi kognitif				P
	normal	GKR	Terganggu	Berat	
Laki-laki	6	19	15	9	0,321
wanita	7	9	5	3	
Total	13	28	20	12	

Data primer, 2011

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat, dari 73 orang responden, yang memiliki gangguan fungsi kognitif berat terbanyak pada kelompok laki-laki yaitu 9 orang. Jumlah responden dengan gangguan kognitif ringan juga terbesar pada kelompok ini. Hasil uji chi-square diperoleh nilai *P hitung* 0,321, *P value* > 0,05, dari kedua analisis tersebut dapat diartikan bahwa hubungan yang tidak bermakna atau tidak signifikan antara jenis kelamin dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV-1.

**f. Hubungan antara tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif pada pasien HIV-1**

Setelah dilakukan tabulasi data dan dilakukan analisis univariat, maka selanjutnya dilakukan uji statistik dengan menggunakan *uji chi square* untuk melihat hubungan antara tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif, seperti yang tertera pada tabel berikut:

Tabel 13  
Hubungan tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif pada pasien HIV-1

Pendidikan	Gangguan kognitif				Jumlah	p
	Normal	Ringan	Terganggu	Berat		
SD	0	0	1	1	2	0,182
SMP	1	12	3	1	17	
SMA	7	10	9	6	32	
S1	5	6	7	4	22	
Total	13	28	20	12	73	

Data primer, 2011

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat, dari 73 orang responden, yang memiliki gangguan fungsi kognitif berat terbanyak pada kelompok pendidikan SMA yaitu 6 orang. Jumlah responden dengan gangguan kognitif ringan terbesar pada kelompok SMP. Hasil uji chi-square diperoleh nilai *P hitung* 0,182, *P value* > 0,05, dari kedua analisis tersebut dapat diartikan bahwa hubungan yang tidak bermakna atau tidak signifikan antara jenis kelamin dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV-1.

## **BAB VI**

### **PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini jumlah sampel/responden yang terkumpul sebanyak 73 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, dengan jumlah responden pria sebanyak 49 orang (67,1%) dan wanita sebanyak 24 orang (32,9%). Tercatat pria lebih banyak dari wanita, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ronchi D tahun 2002, yang menemukan penderita HIV-1 pria sebanyak 67%, dan wanita sebanyak 33%. Lebih besarnya jumlah responden pria dibandingkan wanita, disebabkan oleh prevalensi penderita HIV ditemukan terbanyak adalah pada pengguna narkoba injeksi dan kalangan homoseksual,

Pada penelitian ini faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif seperti pendidikan dan umur sebagai variabel moderator sudah dibatasi dengan mengambil tingkat pendidikan minimal tamat SD dan usia 20 sampai dengan 40 tahun. Hipotesis dari Katzman menyatakan bahwa pendidikan dapat mencegah terjadinya degenerasi neuron atau onset demensia, karena pendidikan memperbaiki jaringan kerja neural, misalnya fungsi sinaps akan berlangsung dengan baik. Evan et al (dikutip Juliana A,2005) dalam penelitiannya menemukan orang berpendidikan tidak lebih dari 8 tahun terlihat lebih cepat mengalami gangguan kognitif dibandingkan dengan yang berpendidikan lebih dari 9 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Asril J, 2001

mendapatkan bahwa pada orang normal, makin tinggi tingkat pendidikan, makin rendah angka kejadian gangguan kognitif. Pada penelitian ini sampel terbesar adalah tingkat pendidikan SMA yaitu sebesar 43,8 %.

Faktor usia juga berpengaruh terhadap kemampuan kognitif seseorang. Usia merupakan faktor risiko utama pada demensia. Feiberg et al, 2003 menyebutkan pada proses menua didapatkan secara makroskopis perubahan yang nyata berupa kehilangan volume dan berat otak dan secara mikroskopis didapatkan proses kehilangan neuronal terutama pada bagian hipokampus. Kehilangan ini didapatkan pula di daerah thalamus, putamen, dan nucleus amygdala. Tak PW, menyatakan bahwa berat otak akan berkurang sekitar 15% bila seseorang berusia di atas 60 tahun.(Tak PW, 2002), dan gangguan kognitif ringan akan mulai ada pada usia di atas 40 tahun.

Jumlah terbanyak sampel diperoleh pada usia 20 sampai dengan 30 tahun, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ronchi D, bahwa penderita HIV-1 sebanyak 52,2 % pada usia 20 sampai 30 tahun. Dari penelitian ini diperoleh bahwa usia tidak berpengaruh terhadap jumlah CD4 pada pasien HIV-1. Pada penelitian ini, pasien HIV/AIDS yang telah mendapatkan HAART dieksklusi sebab berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chang L, setelah pemberian HAART selama 3 bulan secara signifikan menaikkan jumlah CD4, menekan viral load dalam cairan serebrospinal dan dapat memperbaiki proses inflamasi di otak yang terjadi pada penderita HIV/AIDS. Selama 9 bulan pemberian HAART, dapat memperbaiki fungsi kognitif penderita HIV-1/AIDS

Pada penelitian ini ditemukan hubungan bermakna antara gangguan kognitif dengan jumlah CD4, makin rendah jumlah CD4 makin berat gangguan kognitif. Pada jumlah CD4 yang tinggi, yaitu di atas 500/ $\mu$ L, ditemukan fungsi kognitif yang normal. Gangguan kognitif ringan mulai ditemukan pada penderita dengan jumlah CD4 di bawah 500/ $\mu$ L, sedangkan gangguan kognitif berat ditemukan pada penderita dengan jumlah CD4 kurang dari 200/ $\mu$ L. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marcotte TD, tahun 2003 yang menyatakan bahwa pasien HIV dengan jumlah CD4 yang rendah memiliki risiko yang besar terjadinya gangguan kognitif. Dalam penelitiannya Marcotte menemukan penurunan kognitif mulai ditemukan pada penderita HIV dengan jumlah CD4 kurang dari 400/ $\mu$ L. Perbedaan jumlah CD4 pada penelitian ini dan yang dilakukan oleh Marcotte, karena pada penelitian ini peneliti membagi jumlah CD4 menjadi tiga kategori, yaitu tinggi di atas 500/ $\mu$ L, sedang 200-500/ $\mu$ L dan rendah kurang dari 200/ $\mu$ L, sedangkan Marcotte membagi 2 kategori jumlah CD4 yaitu tinggi di atas atau sama dengan 400/ $\mu$ L dan rendah di bawah 400/ $\mu$ L. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ronchi D, tahun 2002 menyatakan bahwa jumlah CD4 yang rendah merupakan suatu *marker* atau tanda adanya *AIDS dementia complex*. Komplikasi neurologi oleh infeksi virus HIV melalui jalur langsung dan tidak langsung. Masing-masing membutuhkan infeksi produktif inisial makrofag perivaskular dan mikroglia. Jalur langsung mengemukakan bahwa protein virus dilepaskan dari sel terinfeksi yang berasal dari monosit menyebabkan kematian neuron melalui interaksi langsung protein virus

dengan neuron. Jalur tidak langsung mengemukakan bahwa kematian neuron dimediasi oleh respon inflamasi yang dilepaskan oleh sel non neuronal terinfeksi dan tak terinfeksi melawan infeksi HIV dan melawan protein HIV yang dilepaskan secara langsung oleh sel terinfeksi.(Lind KA,2010)

Selain proses tersebut, virus HIV-1 merupakan inductor apoptosis patologis, sehingga terjadi fragmentasi DNA yang diinduksi oleh peningkatan aktivitas protein p 53, maupun reseptor TNF  $\alpha$ , akibat intervensi HIV. Pada keadaan normal sinyal kematian melalui apoptosis berada dalam keadaan inaktif. Menjadi aktif bila terdapat sinyal kematian sel dan program kematian yang dipandu oleh gen Nef. Pada infeksi HIV/AIDS, aktivitas gen Nef meningkat karena dipicu *reactive oxygen species* (ROS). Apoptosis dapat terjadi pada semua sel termasuk limfosit T-CD4.

Ditemukannya *AIDS dementia Complex* dan ensefalopati HIV merupakan komplikasi neurologi oleh infeksi primer oleh HIV, termasuk pula neuropati perifer. Ensefalopati HIV merupakan bagian dari sindrom akut serokonversi dari virus HIV, meliputi gangguan kognitif, motorik dan *behaviour*, yang lebih dikenal dengan *HIV-associated Dementia Complex* (HAD) yang dapat terjadi pada saat jumlah CD4 di bawah 200/  $\mu$ L.

Pada penelitian ini, seluruh responden yang mengalami gangguan kognitif berat memiliki jumlah CD4 kurang dari 200/ $\mu$ L, namun tidak seluruh responden pada kelompok jumlah CD4 kurang dari 200/ $\mu$ L memiliki gangguan fungsi kognitif yang berat, sebab ditemukan pula pada kelompok



ini memiliki fungsi kognitif yang normal, sebanyak satu orang. Pada fase akut terjadi penurunan limfosit T yang dramatis dan kemudian terjadi kenaikan limfosit T karena mulai terjadi respon imun. Jumlah limfosit T akan mengalami penurunan setelah enam minggu terinfeksi HIV-1. Hal inilah yang menyebabkan fungsi kognitif yang normal pada pasien dengan jumlah CD4 kurang dari 200/  $\mu$ L. Karena proses penurunan immunoreaksi dari tubuh yang berlangsung akut, belum menyebabkan kerusakan myelin atau kematian neuron, sehingga fungsi kognitif normal.

Penelitian yang dilakukan oleh Moreno tahun 2007 di Barcelona Spanyol, mendapatkan bahwa gangguan kognitif lebih banyak ditemukan pada penderita HIV-1 dengan jumlah CD4 kurang dari 200/ $\mu$ L, dibandingkan dengan penderita dengan jumlah CD4 lebih dari 200/ $\mu$ L.

Studi *neuroimaging* yang dilakukan oleh Thompson, P.M. et al tahun 2005 telah menemukan hubungan signifikan antara jumlah CD4 dengan penurunan fungsi kognitif. Progresifitas penurunan fungsi kognitif berkorelasi dengan penurunan imunitas yang dapat diketahui dari jumlah CD4. Hal ini didukung oleh ditemukannya penipisan korteks prefrontal, frontal dan parietal pada penderita HIV-AIDS dari pemeriksaan *neuroimaging*

Efek utama HIV-1 pada sistem imun adalah berkurangnya secara progresif sel limfosit CD4. Keadaan ini menyebabkan disfungsi imunitas selular dan aktivasi infeksi laten yang sudah ada atau infeksi oleh organisme yang sebelumnya tidak bersifat patogen. Berkurangnya sel limfosit CD4 juga mengakibatkan disregulasi makrofag yang menimbulkan produksi berlebihan sitokin proinflamasi dan berbagai kemokin. (Du Pasquier RA, 2003)

Untuk masuk ke dalam sistem saraf pusat, HIV-1 terlebih dahulu harus menginfeksi sel yang memiliki reseptor CD 4. Reseptor CD4 terdapat pada sel limfosit T, monosit, makrofag dan sel dendritik. Mediator kimia dan protein virus HIV-1 yang dihasilkan oleh kedua jenis sel ini berperan menimbulkan gangguan permeabilitas sawar darah otak. Disfungsi sawar darah otak lebih lanjut memudahkan masuknya virion HIV-1 baik secara langsung melintasi sawar darah otak ataupun dengan cara menumpang monosit. 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 dan kematian neuron. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV-AIDS.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dapat dibedakannya sampel penderita HIV-1/AIDS yang telah mengalami infeksi oportunistik akibat virus HIV-1 maupun infeksi lain yang dapat menurunkan jumlah CD4.

## **BAB VII**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Simpulan**

Terdapat hubungan antara jumlah CD4 dengan gangguan kognitif, yaitu semakin rendah jumlah CD4, makin berat gangguan kognitifnya.

#### **B. Saran**

1. Perlunya dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif secara rutin pada penderita HIV-1 untuk deteksi lebih dini gangguan fungsi kognitif yang terjadi sehingga dapat dilakukan penanganan dengan pemberian antiretroviral yang lebih awal.
2. Dianjurkan penelitian lainnya yang meneliti efek pemberian ARV terhadap fungsi kognitif pada penderita HIV-1 yang dihubungkan dengan peningkatan jumlah CD4

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. 1995. *Cellular and Molecular Immunology*. Jilid II. WB .Sounders company: Sydney. 417-35.
- Adams RD, Victor M. 2005. *The Neurology of Aging*. In *Principles of Neurology*. Mc Graw-Hill: New York. 531-24.
- Arthur J, Sympson D. 2005. *Update on The Neurological Manifestation of HIV* (Online), (<http://www.prn.org.html>, diakses 12 September 2005).
- Baumann RJ, Espinosa PS. 2007. *Handbook of Clinical Neurology*, Jilid III. Vol.85. Elsevier : 3-23.
- Brew JB, Dunbar N. Predictive Markers of AIDS Dementia Complex : CD4 Cell Count and Cerebrospinal Fluid Concentration of  $\beta$ 2-Microglobulin and Neopterin, (Online), (<http://jid.oxfordjournal.org>, diakses 3 Agustus 2011) .
- Campbell WW. 2005. The Mental Status Examination. *Dejong's The Neurologic Examination*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 63-9.
- Conomy JP. 1989. The Neurology of AIDS. *Sing Med.J.* 30: 466-470.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat jenderal Pengendalian penyakit dan penyehatan Lingkungan. 2007. Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral.
- Djauzi S. Mengenal Terapi Antiretroviral. Jakarta: Pokdisus AIDS FKUI- Yayasan Pelitallmu, 2003;7-8.
- Du Pasquier RA, Korolnik IJ. 2003. *The Neurological Manifestations of HIV Infection*. 154
- Fauci AS, Lane HC. 2001. *HIV Neurology in Disease of The Central Nervus System*. 493-505
- Golomb J, Kluger A, Garard P, et al. 2001. *Mild Cognitive Impairment*. London: Science Press Ltd.
- Hans S. 1999. *Interaction Between Macrophages and Brain Microvasculer endothelial cells : role in Pathogenesis of HIV-1 infection and Blood Brain Barrier function*, (Online), (<http://www.jneuroviral.com>. Diakses 1 Juli 1999 ).

- Hardjoeno. 2001. *Interpretasi Hasil Tes Laboratorium Diagnostik*. Jilid II. Hasanuddin University Press: Makassar
- Ivey NS, Andrew G. 2009. AIDS and the Blood Brain Barrier,(Online), (<http://www.Jneurovirology.com>. Diakses 15 April 2009).
- Iswadi S. 2000. Daya Ingat pada Usia Lanjut. *Jurnal Kedokteran YARSI*: Jakarta, 8(1), 101-4
- Juliana A. 2005. *Hubungan Gangguan Kognitif dengan Lamanya Menderita DM dan Terapi Insulin Pada Penderita DM Tipe 2*. Makassar: Program Pascasarjana. UNHAS
- Kasran S.2005. *HIV dan AIDS Tinjauan Komplikasi Neurologi*.Makalah disajikan dalam Berkala Ilmiah Kesehatan Fatmawati Agustus 2005.
- Kartikeyan S, Bharmal RN, Tiwari RP, et al. 2007. *HIV and AIDS: Basic Element and Priorities*. Springer: Netherlands 123-128
- Kodl CT, Seaquist ER. 2008. *Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews*. :494-511.
- Kresno SB. *Uji Serologi Infeksi HIV, Immunologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jilid IV,FK-UI:Jakarta,369-377
- Kumalawati J. 2002. *Diagnostik Laboratorium Infeksi HIV, dalam Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*. Bagian Patologi Klinik FK-UI: Jakarta. 42-53
- Kusumoputro S, Sasanto, Setiabudi T, et al. 2004. *Konsensus Pengenalan Dini dan Penatalaksanaan Demensia Vaskuler*. Jakarta.
- Kusumoputro S. 2007. Hendaya kognitif Vaskuler dibawakan dalam *Pertemuan Nasional Neurogeriatri kedua*.PERDOSSI. Surabaya.
- Lawler K, Mosepele M. 2010. *Neurocognitive Impairment among HIV- positive individuals in Bostwana : a pilot study. Journal of the International AIDS Society*, (Online), (<http://www.jiasociety.org/content>. Diakses 13 Januari 2010).
- Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, et al.2010. *HIV Associated Neurocognitive Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities*. *J Neuroimmune Pharmacol* .294-309
- Moretti R, Torre P, Pizzolato G. 2006. *Cognitive Deficits in Vascular Dementia* : Croatica.104-7.

- Marcotte TD, Deutch R. 2011. *Prediction of Incident Neurocognitive Impairment by Plasma HIV RNA and CD4 Levels Early After HIV Seroconversion*, (Online), (<http://www.archneuro.com>. Diakses 11 Agustus 2011)
- Nasronudin. 2005. *HIV & AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis, Dan Sosial*. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
- Pattman R, Snow M, Handy P, Sankar KN, Elawad B. 2005. *HIV/AIDS*. In: *Oxford Handbook of Genitourinary Medicine*. Jilid I. Oxford University Press: New Castle. 346-431
- Pincus J.N, Tudor G.J. 2003. *Disorders of Cognitive Function*. Jilid IV. Oxford University Press : Oxford. 133-167
- Rathore MH.2005. *Neurological Manifestations of HIV- Associated Infections* .(Online), Vol I.No.1 (<http://jax.ufl.edu>. Diakses April 2005)
- Ronchi D, Faranca I. 20011. *Risk Faktor for Cognitive Impairment in HIV-1-infected Persons With Different Risk Behaviors*, (Online), ([http:// www.Archneural.com](http://www.Archneural.com). Diakses Mei 2011).
- Scheld M, Whitley RJ, Durack DT. 1991. *Infection of the Central Nervus System*. Raven press,Ltd: New York. 201-216
- Singh N,Thomas FP. 2010. *HIV-1Encephalopaty and AIDS Dementia Complex*,(Online), (<http://eMedicine.com>. Diakses 23 Feb 2010)
- Samino, Dikot Y.2003. *Konsensus Nasional Pengenalan dan Penatalaksanaan Demensia Alzheimer dan Demensia Lainnya, Asosiasi Alzheimer Indonesia*.14-15
- Tak PW. 2002. *Aging of the Cerebral Cortex*, (Online), (<http:// MJM.2002:104-13>).
- Tan SV, Guilloff RJ.1998. *Hypothesis on the pathogenesis of vacuolar myelopathy, dementia, and peripheral neuropathy*, (Online), (<http://JNeurolNeurosurgPsychiatry.com>. Diakses 20 Januari 1998)
- Teng Lee E.Chui Chang. 1987. *The Modified MiniMental State Examination*.Department of Neurology. University of Southern California School of Medicine: Los Angeles.
- Tomboug TN, Wijoto. *Gangguan Fungsi Kognitif pada Stroke dalam Pendidikan Dokter Berkelanjutan Update on neurologi*, Surabaya, 2002, hal. 1-10

World Health Organization. 2007. *Laboratory Guidelines for enumerating CD4 T Lymphocytes in the context of HIV/AIDS*, Regional Officer for South-East Asia New Delhi.

Widyadharma IP. 2008. *Komplikasi Neurokognitif Infeksi HIV*. Bucci News.

## LAMPIRAN

### PEMERIKAAAN NEUROLOGI/NEUROKOGNISI

#### *Modified Mini Mental State Examination (3MS)*

Nama lengkap : \_\_\_\_\_  
Pendidikan : \_\_\_\_\_ thn (L/P)  
Alamat : \_\_\_\_\_  
Tgl Pemeriksaan : \_\_\_\_\_  
Tanggal lahir : \_\_\_\_\_  
Umur : \_\_\_\_\_  
Waktu Pemeriksaan mulai : \_\_\_\_\_ Durasi \_\_\_\_\_  
Skor 3MS : \_\_\_\_\_  
Jumlah CD4 : \_\_\_\_\_ RS/PKM: \_\_\_\_\_

NO	PERTANYAAN	RESPON	BENAR	SALAH	3ms
1	<b>Tempat dan tanggal lahir</b>				<b>/5</b>
	Negara		(1)	(0)	
	Kota		(1)	(0)	
	Tanggal		(1)	(0)	
	Bulan		(1)	(0)	
	Tahun		(1)	(0)	
2	<b>Registrasi</b>	Setiap kata disebutkan dalam 1,5 detik			<b>/3</b>
	Saya akan menyebutkan 3 buah kata, tolong diingat, dan ulangi setelah saya menyebutkan ketiganya				
	(1) Baju		(1)	(0)	
	(2) Coklat		(1)	(0)	
(3) Kejujuran		(1)	(0)		
3	<b>Mental Reversal</b>				<b>/7</b>



a	Hitung mulai 1 sd 5	Jika jawaban benar ke point 3b			
		Jika salah sebutkan 1,2,3,4,5 (satu kali) lanjutkan ke poin 3b			
b	Hitung mundur mulai 5 sampai 1	Benar semua	(2)		
		1 atau 2 yang kesalahan	(1)		
		Lebih dari 2 kesalahan		(0)	
c	Subyek disuruh mengeja "WAHYU"	Jika benar ke poin 3d			
		Jika salah, sebutkan W-A-H-Y-U selanjutnya ke poin 3d			
d	Subyek disuruh mengeja "WAHYU" terbalik	Jika benar	(5)	(0)	
		Kesalahan satu huruf	(4)		
		Kesalahan dua huruf	(3)		
		Kesalahan 3 huruf	(2)		
		Kesalahan 4 huruf			
4	<b>Mengingat kembali (Recall) Pertama</b>				<b>/9</b>
	Subyek disuruh mengingat kembali 3kata				
	BAJU	Benar (spontan)	(3)	(0)	
		Dengan bantuan "sesuatu yg dikenakan"	(2)	(0)	
		Dengan bantuan,sebutkan "sepatu, kaos kaki, baju"	(1)	(0)	
	COKLAT	Benar (spontan)	(3)	(0)	
		Dengan bantuan "sebuah warna"	(2)		
		Dengan bantuan " biru, hitam, coklat"	(1)		

	KEJUJURAN	Benar (spontan)	(3)		
		Dengan bantuan “ sifat yang baik”	(2)		
		Dengan bantuan “ kejujuran, kesabaran, keikhlasan”	(1)		
5	<b>Temporal Orientasi</b>				<b>/13</b>
	Hari ini tanggal berapa?				
	Tahun	Benar	(6)		
		Kesalahan/ selisih 1 tahun	(4)		
		Selisih 2-5 tahun	(2)		
		Selisih > 5 tahun		(0)	
	Bulan	Benar	(2)		
		Selisih 1 bulan	(1)		
		Selisih lebih dari 1 bulan		(0)	
	Tanggal	Benar	(3)		
		Selisih 1 sd 2	(2)		
		Selisih 3 sd 5	(1)		
		Selisih >5		(0)	
	Nama hari dalam seminggu	Benar	(1)	(0)	
	Nama musim	Benar	(1)	(0)	
6	<b>Orientasi Tempat</b>				<b>/5</b>
	Di Negara mana kita berada?	Benar	(2)	(0)	
	Kota apa?	Benar	(1)	(0)	
	Daerah mana (propinsi) kita berada sekarang?	Benar	(1)	(0)	
	Saat ini kita berada di RS/Puskesmas mana?	Benar	(1)	(0)	
7	<b>Penamaan</b>				<b>/7</b>
	Apa nama benda ini ?		(1)	(0)	
	Pensil		(1)	(0)	
	Arloji				

	Sebut nama bagian/anggota tubuh berikut				
	Kening		(1)	(0)	
	Dagu		(1)	(0)	
	Bahu		(1)	(0)	
	Siku		(1)	(0)	
	Lutut		(1)	(0)	
8	<b>Binatang berkaki empat</b>				<b>/10</b>
	Binatang apa yang berkaki empat				
	1		(1)	(0)	
	2		(1)	(0)	
	3		(1)	(0)	
	4		(1)	(0)	
	5		(1)	(0)	
	6		(1)	(0)	
	7		(1)	(0)	
	8		(1)	(0)	
	9		(1)	(0)	
	10		(1)	(0)	
9	<b>Kemiripan (similaritas)</b>	Untuk bagian ini sebutkan bahwa contoh kemiripan atau benda <b>sejenis</b> seperti apel dengan pisang, keduanya adalah <b>buah-buahan</b>			<b>/6</b>
	Benda atau kata sifat atau kata kerja apa saja yang mirip/sejenis?				
	Tangan-kaki	Bagian tubuh	(2)		
		Jawaban lain yang benar	(1)		
	Tertawa-menangis	Perasaan, emosi	(2)		
		Jawaban lain yang benar	(1)		
	Makan- tidur	Kebutuhan untuk kehidupan	(2)		
		Jawaban lain yang benar	(1)		
		Jawaban salah		(0)	

10	<b>Pengulangan /Repetisi</b>	“Ikuti kalimat yang saya ucapkan”			<b>/5</b>
	“Dia akan pulang ke rumah”	Benar	(2)		
		Kesalahan 1 atau 2 kata	(1)		
		Kesalahan lebih dari 2 kata		(0)	
	“ namun, tanpa, bila	benar	(3)		
		Menyebut 2 kata	(2)		
		Menyebut 1 kata	(1)		
11	<b>Baca dan ikuti</b>				<b>/3</b>
	“Tutup mata anda”	Melakukan perintah dgn benar	(3)		
		Menutup mata tanpa membaca	(2)		
		Membaca saja	(1)		
		Tidak melakukan apa-apa		(0)	
12	<b>Menulis</b>				<b>/4</b>
	Berikan kertas dan pulpen				
	Tuliskan kalimat berikut” Dia akan pulang ke rumah”				
	Dia		(1)	(0)	
	akan		(1)	(0)	
	pulang		(1)	(0)	
	ke rumah		(1)	(0)	
13	<b>Menggambar 2 segi lima</b>	Menggambar 2 segi lima (pentagon) dalam waktu maksimal 1 menit			<b>/10</b>
	Pentagon 1	Gambar benar kelima sisi sama panjang	(4)		
		Pentagon 1 sd 2 sisi tidak sama panjang	(3)		
		Gambar bukan pentagon, sisi tertutup	(2)		
		Gambar 2 atau lebih berupa garis	(1)		
		Kurang dari 2 garis		(0)	

	Pentagon 2	Gambar benar kelima sisi sama panjang	(4)		
		Pentagon 1 sd 2 sisi tidak sama panjang	(3)		
		Gambar bukan pentagon, sisi tertutup	(2)		
		Gambar 2 atau lebih berupa garis	(1)		
		Kurang dari 2 garis		(0)	
	Interaksi kedua gambar pentagon	Keempat sisi pertemuan kedua pentagon sama panjang	(2)		
		Keempat sisi tidak sama panjang	(1)		
		Tidak ada perpotongan sudut kedua pentagon		(0)	
14	<b>Mengikuti perintah</b>				<b>/3</b>
	Subyek disuruh melakukan perintah berikut ini				
	“Ambil kertas di atas meja,		(1)	(0)	
	lipatlah menjadi 2		(1)	(0)	
	dan berikan kepada saya”		(1)	(0)	
15	<b>Mengingat kembali (Recall) Kedua</b>				<b>/9</b>
	Subyek disuruh mengingat kembali 3kata				
	BAJU	Benar (spontan)	(3)	(0)	
		Dengan bantuan “sesuatu yg dikenakan”	(2)	(0)	
		Dengan bantuan,sebutkan “sepatu, kaos kaki, baju”	(1)	(0)	
	COKLAT	Benar (spontan)	(3)	(0)	
		Dengan bantuan “sebuah warna”	(2)		
		Dengan bantuan “ biru, hitam, coklat”	(1)		

	KEJUJURAN	Benar (spontan)	(3)	
		Dengan bantuan “ sifat yang baik”	(2)	
		Dengan bantuan “ kejujuran, kesabaran, keikhlasan”	(1)	
		Tetap salah		(0)