

## KADAR CD4<sup>+</sup> SEBAGAI FAKTOR RISIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PRA-ANTIRETROVIRAL

### CD4<sup>+</sup> COUNT AS A RISK FACTOR FOR COGNITIVE IMPAIRMENT IN PRE-ANTIRETROVIRAL HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATIENTS

Ni Putu Sukarini, \* Anak Agung Raka Sudewi, \*Anak Agung Ayu Putri Laksmidewi\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Human immunodeficiency virus (HIV) patients have been associated with the incidence of cognitive impairment. Low lymphocyte T CD4<sup>+</sup> has also associated with the development and progression of HIV complications.

**Aims:** To determine whether lymphocyte T CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  cell/ $\mu$ l is a risk factor for cognitive impairment in pre-antiretroviral (pre-ARV) HIV patients.

**Methods:** A case-control study design on HIV patients visited the Voluntary Counseling and Testing clinic in RSUP Sanglah, Ubud II Community Health Center, Bali Medika Clinic, Bali, Juli to October 2015. Inclusion criteria were newly diagnosed HIV patients age 18-40, and naïve to ARV. Case group were subjects with MoCA-Ina score  $< 26$ , while controls had normal MoCA-Ina score. Bivariate analysis was used to test the independent and dependent variables.

**Results:** A total of 86 subjects (43 for each group) with mean age (26.55-30.24) years old for case group and 26.84 (25.21-28.47) for control group. Most subjects were male (83.7% in case group, and 90.7% in control group), and level of education  $\geq 9$  years (74.7%). There was a relationship between lymphocyte T CD4<sup>+</sup> and cognitive impairment event.

**Discussion:** Patients with lymphocyte T CD4<sup>+</sup> count  $\leq 200$  cell/ $\mu$ l are at risk to have cognitive impairment 9 times (67.4%) compare to patients with CD4<sup>+</sup>  $> 200$  cell/ $\mu$ l.

**Keywords:** Antiretroviral, CD4<sup>+</sup>, cognitive impairment, HIV, lymphocyte T

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Human immunodeficiency virus (HIV) berhubungan dengan perubahan patologi pada SSP. Penderita HIV dengan imunosupresi berat yang ditandai dengan kadar limfosit T jenis CD4<sup>+</sup> yang rendah akan meningkatkan risiko gangguan kognitif.

**Tujuan:** Membuktikan kadar CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  sel/ $\mu$ l sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV pra-antiretroviral (pra-ARV).

**Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol terhadap penderita HIV yang berobat ke Poliklinik Voluntary Counseling and Testing (VCT) RSUP Sanglah, Puskesmas Ubud II, dan Klinik Bali Medika pada Juli-Oktober 2015. Kriteria inklusi adalah penderita HIV yang baru dinyatakan positif pertama kalinya, berusia 18-40 tahun, dan belum mendapat terapi ARV. Subjek dengan gangguan kognitif berdasarkan hasil MoCA-Ina  $< 26$  dimasukkan ke dalam kelompok kasus dan subjek dengan hasil normal dianggap sebagai kelompok kontrol. Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantungan.

**Hasil:** Didapatkan 86 subjek dengan masing-masing 43 subjek pada kelompok kasus dan kontrol. Rerata umur pada kelompok kasus adalah (26,55-30,24) tahun dan 26,84 (25,21-28,47) tahun pada kontrol. Mayoritas subjek laki-laki 83,7% pada kelompok kasus dan 90,7% pada kontrol) dengan tingkat pendidikan  $\geq 9$  tahun (74,7%) baik pada kelompok kasus dan kontrol. Kadar CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  sel/ $\mu$ l berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif.

**Diskusi:** Subjek dengan kadar CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  sel/ $\mu$ l berisiko 9 kali untuk mengalami gangguan kognitif (67,4%) secara signifikan dibandingkan subjek dengan kadar CD4<sup>+</sup>  $> 200$  sel/ $\mu$ l.

**Kata kunci:** Antiretroviral, CD4<sup>+</sup>, gangguan kognitif, HIV, limfosit T

---

\*Bagian Neurologi FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar. **Korespondensi:** demirarini@gmail.com

## PENDAHULUAN

Epidemi *human immunodeficiency virus* (HIV) telah menjadi masalah global di seluruh dunia, termasuk di Indonesia yang kasusnya terus bertambah. Data Kementerian Kesehatan RI menyatakan jumlah penderita HIV di Indonesia dari 1 Januari hingga 31 Maret 2014 adalah sebanyak 6.934 kasus.<sup>1</sup>

Komplikasi neurologis pada penderita HIV dapat mengenai susunan saraf pusat (SSP) dan susunan saraf tepi (SST). Komplikasi pada SSP bermanifestasi sebagai demensia terkait HIV (7%) dengan gejala berupa gangguan kognitif, motorik, dan gangguan perilaku. Gangguan kognitif tersebut dikenal dengan *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND) berupa *HIV-associated dementia* (HAD) atau *AIDS dementiacomplex, mild neurocognitive disorder* (MND), dan *asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI). Perkembangan pengobatan HIV menggunakan terapi kombinasi antiretroviral (ARV) telah menurunkan insidens gangguan kognitif dibandingkan sebelum era ARV. Komplikasi ini dipengaruhi oleh ARV, infeksi oportunistik, usia, merokok, dan pendidikan, serta dapat terjadi pada penderita HIV asimtomatik.<sup>2-3</sup>

Sistem imunitas pada penderita HIV berperan penting, terutama limfosit T, sel yang berperan dalam sistem imun spesifik. Salah satu jenis limfosit T adalah sel CD4<sup>+</sup>, yang merupakan target dari HIV, sebanyak 45-75% dari limfosit total.<sup>4-5</sup> Kadar CD4<sup>+</sup> diketahui berhubungan dengan gangguan kognitif, yaitu kadar yang rendah meningkatkan risiko *HIV-associated dementia* (HAD) dengan rasio Odds (RO):1,395 (p=0,0005).<sup>6</sup> Skrining fungsi kognitif dapat menggunakan pemeriksaan *Montreal Cognitive Assesment* (MoCA). MoCA versi Indonesia disebut MoCA-Ina telah diuji validitas dan reliabilitasnya untuk gangguan kognitif di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.<sup>7</sup> Skala ini terdiri dari 30 poin yang menilai beberapa domain kognitif yaitu: fungsi eksekutif, visuospasial, bahasa, *delayed recall*, atensi, abstraksi dan orientasi. Pemeriksaan dinyatakan abnormal bila skor <26.<sup>7</sup> MoCA-Ina telah digunakan untuk meneliti gangguan kognitif pada penderita HIV dengan ARV di RSUD Dr. Kariadi, Semarang, dengan hasil bermakna (p=0,033).<sup>9</sup>

Suatu penelitian melaporkan bahwa penderita HIV (+) pra-ARV yang asimtomatik didapatkan gangguan kognitif ringan, tetapi gangguan domain atensi kompleks/kecepatan psikomotor, koordinasi motorik, dan *learning* menunjukkan gangguan sedang. Adapun penderita dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) menunjukkan gangguan kognitif sedang dengan defisit dominan pada atensi, atensi kompleks atau kecepatan motorik, *learning*, dan koordinasi motorik dengan tambahan defisit pada memori verbal dan *reasoning*.<sup>8</sup>

Hubungan jumlah limfosit total dengan gangguan kognitif pada penderita HIV dengan ARV menggunakan MoCA-Ina juga telah dilakukan di RSUP Sanglah, Denpasar. Didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah limfosit total (p=0,027) dan CD4<sup>+</sup> (p=0,033) dengan gangguan kognitif menggunakan MoCA-Ina.<sup>9</sup> Suatu penelitian tentang gangguan kognitif ringan dan sedang pada veteran dengan HIV positif yang telah mendapatkan ARV didapatkan abnormalitas MoCA-Ina yang signifikan (p=0,007).<sup>10</sup> Demikian pula gangguan kognitif menggunakan tes MoCA ditemukan bermakna pada penderita HIV yang mendapat ARV di Houston (p=0,003).<sup>11</sup>

Hubungan antara kadar CD4<sup>+</sup> yang rendah dengan timbulnya komplikasi neurologis ini telah ditegaskan sebelum era penggunaan ARV. Kondisi imunokompromis mempermudah masuknya virus dan terjadinya kerusakan pada otak. Gangguan kognitif lebih sering terjadi pada penderita HIV yang sudah menggunakan ARV dengan kadar CD4<sup>+</sup> ≤200sel/ul dibandingkan dengan kadar CD4<sup>+</sup>>200sel/ul.<sup>14</sup>

Penelitian hubungan antara gangguan kognitif dengan kadar CD4<sup>+</sup> pada penderita HIV dengan ARV telah dilakukan di RSUP Sanglah, Denpasar, didapatkan hasil angka CD4<sup>+</sup> nadir rendah pada penderita HIV akan mengalami gangguan kognitif (RO: 6,44; p=0,000).<sup>12</sup> Penelitian lainnya pada penderita HIV di tempat yang sama mendapatkan proporsi gangguan kognitif pada penderita HIV sebesar 33,3% dan didapatkan perbedaan angka CD4<sup>+</sup> penderita HIV dengan gangguan neurokognitif dan tanpa gangguan neurokognitif.<sup>13</sup>

Penderita HIV terbanyak adalah pada usia produktif yang bila terjadi gangguan kognitif akan

menyebabkan gangguan dalam pekerjaan atau kehidupan sosialnya, oleh karena itu diperlukan penanganan dan pencegahan gangguan kognitif yang lebih baik.<sup>5</sup>

**TUJUAN**

Membuktikan kadar limfosit T jenis CD4<sup>+</sup> ≤200sel/μl sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV pra-ARV.

**METODE**

Penelitian observasional analitik dengan desain kasus kontrol terhadap penderita HIV pra-ARV yang berobat ke Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP Sanglah, Puskesmas Ubud II, dan Klinik Bali Medika. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif pada bulan Juli hingga Oktober 2015. Kriteria inklusi adalah penderita HIV yang baru dinyatakan positif pertama kalinya, berusia 18-40 tahun, belum mendapat terapi ARV, kooperatif, dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ina, subjek dengan nilai <26 dinyatakan memiliki gangguan kognitif dan dimasukkan ke dalam kelompok kasus, sedangkan yang tidak memiliki gangguan termasuk dalam kelompok kontrol.

Adapun kriteria eksklusi berupa penderita dengan riwayat gangguan neurologis seperti infeksi intrakranial, stroke, epilepsi, trauma kepala, tumor intrakranial, atau parkinson, memiliki faktor risiko gangguan kognitif seperti hipertensi, diabetes melitus (DM), kelainan jantung, dislipidemia, anemia, gangguan psikiatri berat (seperti skizofrenia, depresi) atau mendapat terapi dengan obat-obat antipsikotik, dan tidak mampu melakukan fungsi sehari-hari secara independen. Penapisan depresi dilakukan berdasarkan kuesioner *Hamilton Depression Scale*.

Karakteristik subjek ditelusuri dari catatan medis, termasuk kadar CD4<sup>+</sup> yang diperiksa saat diagnosis HIV ditegakkan, dengan metode *rapid test*. Analisis data diolah menggunakan SPSS 20.0. Analisis deskriptif untuk mengetahui rerata, median dan proporsi dari karakteristik pada kelompok kasus dan kontrol. Analisis bivariat untuk uji hipotesis variabel bebas dan variabel terganggu berskala nominal

dengan metode *Chi-square*. Tingkat hubungan antar variabel dinilai dengan rasio Odds dan tingkat kemaknaan dengan p<0,05.

**HASIL**

Didapatkan 86 subjek dengan masing-masing 43 subjek pada kelompok kasus dan kontrol (Tabel 1). Rerata umur pada kelompok kasus adalah 28,40 (26,55-30,24) tahun, sedangkan kelompok kontrol adalah 26,84 (25,21-28,47) tahun. Mayoritas subjek adalah laki-laki baik pada kelompok kasus (83,7%) maupun kontrol (90,7%) dan tingkat pendidikan ≥9 tahun (74,7%) pada kelompok kasus dan kontrol.

**Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian (n=86)**

Variabel	Kasus (n=43)	Kontrol (n=43)
	n (%)	n (%)
<b>Umur (Tahun)</b>		
• > 30 tahun	24 (55,8)	30 (69,8)
• ≤ 30 tahun	19 (44,2)	13 (30,2)
<b>Rerata Usia (Tahun)</b>	(26,55-30,24)	(25,21-28,47)
<b>Jenis Kelamin</b>		
• Laki-laki	36 (83,7)	39 (90,7)
• Perempuan	7 (16,3)	4 (9,3)
<b>Status Perkawinan</b>		
• Menikah	13 (30,2)	6 (14,0)
• Tidak menikah	30 (69,8)	37 (86,0)
<b>Pendidikan</b>		
• ≤ 9 tahun	11 (25,6)	11 (25,6)
• > 9 tahun	32 (74,4)	32 (74,4)
<b>Stadium HIV</b>		
• Stadium 1	43 (100)	43 (100)
• Stadium 2	0 (0)	0 (0)
• Stadium 3	0 (0)	0 (0)
• Stadium 4	0 (0)	0 (0)
<b>Pekerjaan</b>		
• Pegawai negeri	1 (2,3)	0 (0)
• Pegawai swasta	27 (62,8)	36 (83,7)
• Wiraswasta	8 (18,6)	5 (11,6)
• Lain-lain	7 (16,3)	2 (4,7)
<b>Kadar CD4<sup>+</sup> (sel/μl)</b>	146,00	337,00
<b>Median (IK 95%)</b>	(131,13-217,44)	(305,73-439,34)

HIV: *human immunodeficiency virus*; IK: interval kepercayaan.

Seluruh subjek merupakan penderita HIV stadium 1, yaitu seseorang tanpa gejala yang memeriksakan diri dan didapatkan hasil HIV (+), yang

belum mendapatkan terapi ARV sebelumnya. Median kadar CD4<sup>+</sup> sebesar 146 (131,13-217,47) sel/μl pada kelompok kasus dan 337 (305,73-439,34) sel/μl pada kelompok kontrol. Domain kognitif yang paling banyak terganggu adalah memori, yaitu 83,7% pada kelompok kasus dan 86% pada kontrol (Tabel 2).

**Tabel 2. Domain Fungsi Kognitif yang Terganggu (n=86)**

Domain Kognitif	Kasus	Kontrol	Jumlah
	(n=43)	(n=43)	
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Fungsi Eksekutif</b>			
• Terganggu	34 (79,1)	10 (23,3)	44 (51,16)
• Normal	9 (20,9)	33 (76,7)	42 (48,84)
<b>Penamaan</b>			
• Terganggu	8 (18,6)	0 (0)	8 (9,30)
• Normal	35 (81,4)	43 (100)	78 (90,70)
<b>Atensi</b>			
• Terganggu	32 (74,4)	9 (20,9)	41 (47,67)
• Normal	11 (25,6)	34 (79,1)	45 (52,33)
<b>Bahasa</b>			
• Terganggu	34 (79,1)	7 (16,3)	41 (47,67)
• Normal	9 (20,9)	36 (83,7)	45 (52,33)
<b>Abstraksi</b>			
• Terganggu	16 (37,2)	10 (23,3)	26 (30,23)
• Normal	27 (62,8)	33 (76,7)	60 (69,76)
<b>Memori</b>			
• Terganggu	36 (83,7)	37 (86,0)	73 (84,88)
• Normal	7 (16,3)	6 (14,0)	13 (15,12)
<b>Orientasi</b>			
• Terganggu	16 (37,2)	6 (14,0)	22 (25,58)
• Normal	27 (62,8)	37 (86,0)	64 (74,42)

Pada penelitian ini didapatkan 55,8% subjek pada kelompok kasus dan 69,8% pada kelompok kontrol berusia kurang dari 30 tahun, serta masih

banyak yang berpendidikan kurang dari 9 tahun, yaitu masing-masing 25,6% pada kelompok kasus dan kontrol (Tabel 3). Subjek dengan kadar CD4<sup>+</sup> ≤200 sel/μl berisiko 9,06 kali untuk mengalami gangguan kognitif (67,4%) secara signifikan dibandingkan subjek dengan kadar CD4<sup>+</sup> >200sel/μl (p<0,001). Adapun usia dan tingkat pendidikan merupakan faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik (p>0,05).

**PEMBAHASAN**

Kadar limfosit T jenis CD4<sup>+</sup> ≤200sel/μl pada penelitian ini merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV pra-ARV (RO=9,06, IK 95% 3,33-24,59) yang bermakna secara statistik (p<0,001). Hasil ini lebih tinggi dibandingkan Valcour dkk yang menyatakan bahwa kadar CD4<sup>+</sup> rendah dapat meningkatkan kejadian gangguan kognitif berupa HAD (*HIV-associated dementia*) dengan RO: 1,395; p=0,005; IK 95% 1,10-1,76.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan oleh karena pengaruh alat skrining yang MoCA-Ina yang lebih sensitif dalam mendeteksi gangguan kognitif Penelitian oleh Moreno dkk terhadap penderita HIV yang mendapat pengobatan ARV, didapatkan bahwa gangguan kognitif cenderung lebih sering terjadi pada penderita HIV dengan angka CD4<sup>+</sup> nadir ≤200sel/mm<sup>3</sup>.<sup>14</sup>

HIV berhubungan dengan perubahan patologi pada SSP, terutama area subkortikal dan fronto-striatal, termasuk ganglia basal, substansia alba, dan hipokampus. Penderita HIV dengan immunosupresi berat ditandai dengan kadar CD4<sup>+</sup> yang rendah dan meningkatkan risiko gangguan kognitif. Kadar CD4<sup>+</sup> diketahui berhubungan dengan derajat kehilangan

**Tabel 3. Analisis Bivariat Kadar CD4<sup>+</sup>, Usia, dan Pendidikan dengan Gangguan Kognitif (n=86)**

Variabel	Kasus	Kontrol	RO	P
	n (%)	n (%)	(IK 95%)	
<b>Kadar CD4<sup>+</sup></b>				
• ≤200 sel/μl	29 (67,4)	8 (18,6)	9,06	<0,001*
• >200 sel/μl	14 (32,6)	35 (81,4)	(3,33-24,59)	
<b>Usia</b>				
• <30 tahun	24 (55,8)	30 (69,8)	0,54	0,265
• ≥30 tahun	19 (44,2)	13 (30,2)	(0,22-1,32)	
<b>Pendidikan</b>				
• ≤9 tahun	11 (25,6)	11 (25,6)	1,00	1,000
• >9 tahun	32 (74,4)	32 (74,4)	(0,38-2,63)	

RO: rasio Odds, IK: interval kepercayaan.



jaringan otak yang luas. Studi *neuroimaging* pada penderita HIV menunjukkan gambaran pengurangan volume yang signifikan di daerah substansia alba bagian frontal, lebih jelas pada ganglia basal, terutama putamen.<sup>16</sup> Hal tersebut menegaskan bahwa CD4<sup>+</sup> rendah merupakan penanda progresivitas demensia pada penderita HIV dan menunjukkan tingginya perkembangbiakan virus pada SSP.<sup>15</sup>

Adanya kehilangan volume otak pada area kortikal dan subkortikal dapat terjadi pada penderita HIV yang asimtomatik dan pada penderita yang stabil dengan pengobatan ARV. Suatu penelitian kohort pada penderita HIV yang stabil dengan pengobatan ARV melaporkan atrofi kortikal yang progresif berhubungan dengan CD4 nadir.<sup>17</sup> Volume otak berhubungan dengan beberapa faktor, seperti lama menderita HIV dan CD4 nadir. Faktor lama menderita HIV sudah disingkirkan diawal, karena penelitian ini hanya mengambil sampel HIV stadium 1. Perubahan di otak mungkin sedang berlangsung tetapi asimtomatik, dengan gangguan fungsional minimal, membuat kesulitan dalam mendiagnosis *HIV-associated neurocognitive disorders* pada stadium awal.<sup>15,18-20</sup>

Melrose dkk memeriksa integritas sirkuit fronto-striatal yang mendasari fungsi eksekutif pada HIV, didapatkan aktifitas yang rendah pada area *ventral prefrontalcortex* (PFC) dan *left dorsolateral PFC*. Ditemukan hipoaktifitas dari kaudatus kiri, yaitu berkurangnya konektivitas antara kaudatus kiri dan PFC ventral serta antara kaudatus kiri dan PFC dorsolateral dibandingkan dengan orang sehat. Pada kelompok kontrol, terdapat korelasi antara aktivitas kaudatus dan fungsi eksekutif berdasarkan pemeriksaan neuropsikologi. Pada kelompok penderita HIV juga ditemukan penurunan fungsi konektivitas antara kaudatus kiri dan globus palidus. Disfungsi pada basal ganglia dan PFC ini dapat menjelaskan gangguan fungsi eksekutif dan semantik pada penderita HIV.<sup>21</sup>

Penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara peningkatan usia dengan kejadian gangguan kognitif pada penderita HIV pra-ARV ( $p=0,265$ ). Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang sama bahwa peningkatan usia bukan merupakan faktor risiko gangguan kognitif yang signifikan

dan bahwa usia tidak menjadi faktor determinan untuk prevalensi gangguan kognitif.<sup>12-22</sup>

Adapun Valcour dkk menyatakan bahwa risiko terjadinya gangguan kognitif meningkat seiring bertambahnya usia.<sup>6</sup> Demikian pula Wong dkk menyatakan usia lanjut merupakan faktor risiko signifikan, bahwa peningkatan usia 10 tahun meningkatkan risiko demensia 2 kali lipat (RO=2,06; IK 95% 1,05-4,07;  $p<0,05$ ).<sup>23</sup> Hal ini disebabkan karena pada penelitian ini usia subjek sangat homogen, yaitu rerata umur kelompok kasus 28,4 tahun dan kelompok kontrol 26,84 tahun dengan rentang usia subjek relatif sempit dan muda (18-40 tahun). Kelompok usia tersebut secara fisiologis belum terjadi gangguan kognitif, sehingga gangguan yang ditemukan memang disebabkan karena infeksi HIV. Pada usia lebih tua secara fisiologis mulai terjadi gangguan kognitif, sehingga dapat menjadi perancu.

Penelitian ini juga mendapatkan tingkat pendidikan tidak berhubungan bermakna dengan gangguan kognitif pada penderita HIV pra-ARV ( $p=1,000$ ), sama dengan penelitian lain.<sup>22</sup> Namun terdapat juga penelitian lain yang menunjukkan tingkat pendidikan rendah merupakan faktor risiko gangguan kognitif yang bermakna pada penderita HIV (RO=3,3;  $p=0,00$ ; IK 95% 1,4-7,6).<sup>12</sup> Hal ini disebabkan karena pada penelitian ini distribusi subjek antara penderita HIV pra-ARV yang mengalami gangguan kognitif maupun tanpa gangguan kognitif adalah sama. Alasan lain kemungkinan juga disebabkan karena perbedaan tes neuropsikologi yang digunakan untuk menilai terjadinya gangguan kognitif pada penderita HIV. Penelitian ini menggunakan tes neuropsikologi MoCA-Ina untuk menilai adanya gangguan kognitif yang masih ringan pada penderita HIV pra-ARV.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak menggunakan seluruh tes neuropsikologi untuk membandingkan dan mengonfirmasi hasil penelitian, riwayat penyakit sebelumnya yang dapat memengaruhi fungsi kognitif seperti stroke, tumor intrakranial, dan infeksi intrakranial yang hanya berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Rentang kadar CD4<sup>+</sup> juga terlalu lebar ( $\leq 200$ sel/ $\mu$ l), tidak ada batasan yang jelas, serta tidak dilakukan pemeriksaan *neuroimaging* untuk mengetahui adanya atrofi otak.

Selain itu belum dilakukan uji reliabilitas terhadap petugas medis yang melakukan pemeriksaan MoCA-Ina dan tidak dilibatkannya faktor perancu berupa lamanya menderita HIV sebagai salah satu faktor risiko penurunan fungsi kognitif pada penderita HIV. Mengukur lamanya menderita HIV sulit dilakukan, yang bisa dinilai hanya berdasarkan diagnosis HIV positif dari pemeriksaan darah.

Kelebihan penelitian ini adalah sampel diambil dari beberapa tempat pelayanan kesehatan sehingga lebih mewakili populasi. Pada penelitian ini juga telah dilakukan *matching* secara statistik, sehingga faktor risiko lain yang memengaruhi fungsi kognitif dapat dikendalikan. Sampel penelitian adalah penderita HIV stadium 1 yang mana gangguan kognitifnya masih asimtomatik. Penelitian selanjutnya hendaknya menggunakan rancangan kohort dan jumlah sampel lebih banyak untuk memperoleh kekuatan hubungan yang lebih besar dengan presisi lebih sempit.

#### KESIMPULAN

Kadar limfosit T jenis CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  sel/ $\mu$ l meningkatkan kejadian gangguan kognitif sebanyak 9 kali secara bermakna pada penderita HIV pra-ARV.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. DPPK RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. 2014 [diunduh 20 Desember 2014]. Tersedia dari: Ditjen PP & PL Kemenkes RI.
2. Bartlett, J. Gallant J. Medical management of HIV Infection. Edisi Ke-1. Maryland: John Hopkins University Press; 2007.
3. Moore DJ, Letendre SL, Morris S, Umlauf A, Deutsch R, Smith DM, dkk. Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *Journal of Neurovirology*. 2011;17(1):50-7.
4. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyan CM. *Clinical immunology: Principles and practice*. Edisi ke-3. New York: Elsevier; 2008.
5. Nasronudin. HIV & AIDS: Pendekatan biologi molekuler, klinis, dan sosial. Surabaya: Airlangga University Press; 2007.
6. Valcour V, Yee P, Williams AE, Shiramizu B, Watters M, Selnes O, dkk. Lowest ever CD4<sup>+</sup> lymphocyte count (CD4<sup>+</sup> nadir) as predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection-the Hawaii aging with HIV cohort. *Journal of Neurovirology*. 2006;12(5):387-91.
7. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Uji validitas dan reliabilitas Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. *Neurona*. 2010;27(4):15-22.
8. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(03):368-82.
9. Hartawan J. Hubungan jumlah limfosit total dan limfosit T CD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV-AIDS [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
10. Chartier M, Crough PC, Tullis V, Catella S, Frawley E, Filanosky C, dkk. The montreal cognitive assessment a pilot study of a brief screening tool for mild and moderate cognitive impairment in HIV-positive veterans. *JIAPAC*; 2014.
11. Hasbun R, Eraso J, Rammireddy S, Wainwright D, Salazar L, Grimes R, dkk. Screening for neurocognitive impairment in hiv individuals: the utility of the Montreal Cognitive Assessment test. *J AIDS Clin Res*. 2012;3(10):186-172.
12. Widyastuti, K. Angka CD4<sup>+</sup> nadir sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV di RSUP Sanglah Denpasar [tesis]. Denpasar: Universitas Udayana; 2011.
13. Widyadharna E, Saiti S, Nuradyo D. Perbedaan angka CD4<sup>+</sup> penderita HIV dengan gangguan kognitif dan tanpa gangguan kognitif [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2008.
14. Moreno JA, Furnaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negro E, Garolera M, dkk. Nadir CD4<sup>+</sup> cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Research and Human retroviruses*. 2008;24(10):1301-7.
15. Sanmarti M, Ibanez L, Huertas S, Badenas D, Dalmau D, Slevin M, dkk. HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2014; 2(1):1-10.
16. Castelo JMB, Courtney MG, Melrose R J, Stern CE. Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive I34 impairments. *Archives of Neurology*. 2007;64(9):1275-80.
17. Nowak MR, Navia B, harezlak J, Yiannoutsos C, Guttmann C, Singer E, dkk. Longitudinal progression of cortical atrophy in HIV-patients on stable treatment. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: MA; 2014.
18. Cardenas VA, Meyerhoff DJ, Studholme C, Kornak J, Rothlind J, Lampiris H, dkk. Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy.

- Journal of Neurovirology. 2009;15(4):324-33.
19. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Taylor MJ, Theilmann RJ, Julaton MD, dkk. Clinical factors related to brain structure in HIV: The CHARTER Study. *Journal of Neurovirology*. 2011;17(3):248-57.
  20. Wang X, Foryt P, Ochs R, Chungg JH, Wu Y, Parris T, dkk. Abnormalities in resting-state functional connectivity in early human immunodeficiency virus infection. *Brain Connectivity*. 2011;1(3):208-17.
  21. Melrose RJ, Tinaz S, Castelo JMB, Courtney MG, Stern CE. Compromised fronto-striatal functioning in HIV: an fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behavioural Brain Research*. 2008;188(2):337-47.
  22. Njamnshi AK, Djientcheu VP, Fonsah JY, Yepnjio FN, Njamnshi DM, Muna WF. The international HIV dementia scale is a useful screening tool for HIV-associated dementia/cognitive impairment in HIV-infected adult in Yaounde-Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(4):393-7.
  23. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, Skolasky R, Musisi S, Katabira E, dkk. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2007;68(5):350-5.