

ANGKA CD4 NADIR DAN *CURRENT* RENDAH SEBAGAI FAKTOR RISIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA HIV DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Widyastuti*, Oka Adnyana**, Raka Sudewi**

ABSTRACT

Introduction: Antiretroviral (ARV) treatment leads to increase of current CD4 cell counts and improve cognitive function in HIV patients. Nadir CD4 cell counts are also thought to contribute the onset of cognitive impairment.

Aims: To determine the low nadir and current CD4 cell counts as a risk factor for cognitive impairment in HIV patients.

Methods: A case-control study of 102 HIV patients who underwent treatment in the VCT clinic Sanglah Hospital during December 2010 to April 2011. The International HIV Dementia Scale, Trail Making B and Digit Span Forward were used to assessed cognitive impairment in HIV patients.

Results: Logistic regression analysis found a significant correlation between current CD4 cell counts with cognitive impairment ($p = 0.000$, $OR = 16.12$) and nadir CD4 cell counts with cognitive impairment ($p = 0.024$, $OR = 7.82$) in HIV patients.

Discussion: Risk factors for the occurrence of cognitive disorders in this study were low nadir CD4 cell counts, low current CD4 cell count, low education level (< 9 years), and duration of HIV diagnosis > 1 year. Most independent risk factor in this study is low current CD4 cell counts.

Keywords : cognitive impairment, HIV, nadir CD4 cell counts, current CD4 cell counts, risk factors

ABSTRAK

Pendahuluan: Pengobatan antiretroviral (ARV) menyebabkan pemulihan sistem imun yang ditandai dengan peningkatan angka CD4 *current* (CD4 terbaru). Terjadi penurunan insiden *HIV-associated dementia* (HAD), namun prevalensi *mild neurocognitive disorder* (MND) semakin meningkat. Angka CD4 nadir (CD4 terendah yang pernah terjadi) juga diduga berperan pada timbulnya gangguan kognitif.

Tujuan: Untuk mengetahui rendahnya angka CD4 nadir dan *current* sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV.

Metode: Penelitian kasus kontrol terhadap 102 penderita HIV yang berobat di poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP Sanglah selama bulan Desember 2010 sampai April 2011. Gangguan kognitif dinilai dengan *International HIV Dementia Scale*, *Trail Making Tes B* dan *Digit Span Forward*.

Hasil: Didapatkan hubungan bermakna antara angka CD4 *current* dengan gangguan kognitif ($p = 0,000$; $OR = 16,12$) dan angka CD4 nadir dengan gangguan kognitif ($p = 0,024$; $OR = 7,82$) pada penderita HIV.

Diskusi: Faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pada penderita HIV adalah angka CD4 nadir rendah, angka CD4 *current* rendah, tingkat pendidikan rendah (< 9 tahun) dan lama diagnosis HIV lebih dari 1 tahun. Faktor risiko paling independen pada penelitian ini adalah angka CD4 *current* rendah.

Kata kunci: gangguan kognitif, HIV, CD4 nadir, *CD4 current*, faktor risiko

*Peserta Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar **Staf Bagian/SMF Neurologi FK Universitas Udayana /RSUP Sanglah, Denpasar. **Korespondensi:** ketutwidyastuti@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) telah menjadi epidemi di seluruh dunia termasuk Indonesia. Departemen Kesehatan melaporkan jumlah kasus AIDS di Indonesia hingga 31 Desember 2009 sebanyak 19.973 kasus dan 3.863 kasus diantaranya merupakan kasus baru.¹

Pengobatan antiretroviral (ARV) pada penderita HIV mampu menurunkan *viral load* dan meningkatkan angka *cluster of differentiation 4* (CD4). Pengobatan ARV juga berkaitan dengan terjadinya perbaikan fungsi kognitif pada penderita HIV. Insiden gangguan neurokognitif berat pada penderita HIV yaitu *HIV-associated dementia* (HAD) mengalami penurunan setelah digunakannya ARV namun prevalensi gangguan neurokognitif ringan yaitu *mild neurocognitive disorder* (MND)

semakin meningkat dengan prevalensi sebesar 51,5% sehingga merupakan masalah bagi kesehatan masyarakat.^{2,3,4}

Kondisi imunokompromais mempermudah masuknya virus dan terjadinya kerusakan otak. ARV menyebabkan pemulihan imun yang ditandai dengan peningkatan angka CD4 *current*. Pemberian ARV direkomendasikan pada penderita HIV dengan angka CD4 ≤ 200 sel/mm³. Sistem imun sistemik tetap terganggu meskipun terjadi peningkatan angka CD4 *current* dan tetap berisiko mengalami gangguan neurologis. Angka CD4 nadir menunjukkan keparahan penyakit sebelumnya. Suatu studi untuk mengetahui risiko gangguan kognitif pada penderita HIV mendapatkan bahwa angka CD4 nadir berkaitan dengan keluaran diagnosis neurologi secara signifikan. Penurunan angka CD4 nadir dibawah 100 sel/mm³ akan meningkatkan risiko gangguan kognitif.⁵

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rendahnya angka CD4 nadir dan *current* sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol dengan metode *consecutive sampling non random*. Populasi penelitian adalah penderita HIV positif yang menjalani pengobatan di poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP Sanglah Denpasar periode Desember 2010 – April 2011. Subjek yang mengalami gangguan kognitif dikelompokkan sebagai kasus dan subjek tanpa gangguan kognitif sebagai kontrol. Kriteria inklusi kasus adalah penderita HIV positif dengan gangguan neurokognitif, berusia 18 – 40 tahun, kooperatif, dan bersedia menandatangani surat persetujuan penelitian (*informed consent*). Kriteria eksklusi penelitian ini adalah penderita dengan riwayat gangguan neurologis (seperti stroke, kejang, trauma kepala, tumor intrakranial, atau parkinson), penderita yang memiliki faktor risiko gangguan kognitif seperti hipertensi, DM, kelainan jantung dan dislipidemia, penderita dengan gangguan psikiatri berat (seperti skizofrenia) atau mendapat terapi dengan obat-obat antipsikotik. Pemeriksaan kognitif menggunakan tes neuropsikologi *International HIV Dementia Scale* (IHDS) yang menunjukkan reliabilitas baik dengan nilai kappa 0,935.^{6,8}

Angka CD4 nadir adalah angka CD4 terendah yang pernah dicapai oleh penderita HIV. Angka CD4 nadir dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu angka CD4 nadir rendah (≤ 100 sel/ μ l) dan angka CD4 nadir tinggi (> 100 sel/ μ l).¹⁶ Angka CD4 *current* adalah angka CD4 terbaru saat dilakukannya pemeriksaan neuropsikologi. Angka CD4 *current* dibagi menjadi 2 kelompok yaitu rendah bila ≤ 200 sel/ μ l dan tinggi bila > 200 sel/ μ l.¹¹

Hubungan antara angka CD4 nadir, angka CD4 *current*, dan variabel bebas lainnya dengan gangguan kognitif pada penderita HIV diuji dengan *Chi-square*. Analisis multivariat dengan regresi logistik untuk menilai kekuatan hubungan antar variabel berdasarkan nilai *Odds Ratio* dengan interval kepercayaan 95%. Kemaknaan penelitian ini ditetapkan pada nilai probabilitas (p) $< 0,05$. Seluruh data dianalisis dengan program SPSS 16.0 *for windows*.

HASIL

Karakteristik Demografi

Penelitian ini dilakukan terhadap 102 orang penderita HIV yang menjalani rawat jalan di poliklinik VCT RSUP Sanglah Denpasar yaitu 51 subjek yang mengalami gangguan kognitif dikelompokkan sebagai kasus dan 51 subjek yang tidak mengalami gangguan kognitif dikelompokkan sebagai kontrol.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Karakteristik	Kasus (n= 51)		Kontrol (n= 51)		p
Umur (tahun)	31,84 \pm 3,74		31,12 \pm 4,21		0,360
Jenis kelamin	Jumlah	%	Jumlah	%	
Laki	39	76,5	31	60,8	0,088
Perempuan	12	23,5	20	39,2	

Pendidikan	Jumlah	%	Jumlah	%	
SD	9	17,6	6	11,8	
SMP	18	35,3	7	13,7	0,007*
SMA	21	41,2	25	49	
Diploma / PT	3	5,9	13	25,5	
Cara penularan	Jumlah	%	Jumlah	%	
IDU	11	21,6	10	19,6	0,807
Heteroseksual	40	78,5	41	80,4	
Stadium HIV (WHO)	Jumlah	%	Jumlah	%	
Stadium 1	1	2	10	19,6	
Stadium 2	0	0	3	5,9	0,007*
Stadium 3	3	5,9	2	3,9	
Stadium 4	47	92,2	36	70,6	
Depresi	5	9,8	2	3,9	0,231
Angka CD4 Nadir (sel/ μ l)	20 (1 - 274)		53 (2 - 309)		0,001*
Angka CD4 <i>Current</i> (sel/ μ l)	154 (37 - 535)		307 (94 - 570)		< 0,001*
Lama diagnosis HIV (bulan)	19 (6 - 76)		22 (6 - 68)		0,688
Lama terapi ARV (bulan)	18 (3 - 76)		18 (1 - 68)		0,569
Kadar Hb (g/dl)	13,16 \pm 1,65		12,81 \pm 1,76		0,299

*p<0,05

Hubungan antara Angka CD4 Nadir, Angka CD4 *Current* dan Variabel Bebas Lainnya dengan Gangguan Kognitif pada Penderita HIV

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara angka CD4 *current*, angka CD4 nadir, tingkat pendidikan, dan lama diagnosis HIV dengan gangguan kognitif pada penderita HIV ($p < 0,05$) sedangkan variabel lainnya, yaitu umur, stadium HIV, cara penularan, lama terapi ARV, anemia, dan depresi tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan gangguan kognitif.

Tabel 2. Hubungan Antara Angka CD4 Nadir, Angka CD4 *Current* dan Beberapa Variabel Bebas dengan Gangguan Kognitif pada Penderita HIV

Karakteristik		Kasus		Kontrol		OR (IK95%)	P
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Angka CD4 nadir	Rendah	46	90,2	30	58,8	6,44 (2,19-18,93)	<0,001*
	Tinggi	5	9,8	21	41,2		
Angka CD4 <i>current</i>	Rendah	34	66,7	7	13,7	12,57 (4,68-33,75)	<0,001*
	Tinggi	17	33,3	44	86,3		
Umur	>30 tahun	33	64,7	28	54,9	1,51 (0,68-3,34)	0,313
	\leq 30 tahun	18	35,3	23	45,1		
Tingkat Pendidikan	SMP ke bawah	27	52,9	13	25,5	3,29 (1,42-7,59)	0,005*
	SMA ke atas	24	47,1	38	74,5		
Stadium HIV	Stadium tinggi	47	92,2	42	82,4	2,52 (0,72-8,78)	0,138
	Stadium rendah	4	7,8	9	17,6		
Cara Penularan	Seksual	40	78,4	41	80,4	0,89 (0,34-2,32)	0,807
	Non seksual	11	21,6	10	19,6		
Lama diagnosis HIV	>1 tahun	44	86,3	35	68,6	2,87 (1,07-7,76)	0,033*
	\leq 1 tahun	7	13,7	16	31,4		
Lama terapi	\leq 1 tahun	13	25,5	21	41,2	0,49	0,093

ARV	>1 tahun	38	74,5	30	58,8	(0,21-1,13)	
Anemia	Ya	2	3,9	2	3,9	1,00	1,000
	Tidak	49	96,1	49	96,1	(0,14-7,39)	
Depresi	Ya	5	9,8	3	5,9	1,74	0,46
	Tidak	46	90,2	48	94,1	(0,39-7,69)	

*bermakna secara statistik

Faktor Risiko Gangguan Kognitif pada Penderita HIV

Analisis regresi logistik menilai faktor risiko independen terjadinya gangguan kognitif dari beberapa variabel bebas yang dianalisis. Parameter kekuatan hubungan berdasarkan nilai *Odds Ratio*. Hasil analisis multivariat disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Faktor-faktor Risiko Gangguan Kognitif pada Penderita HIV

Karakteristik	p	OR	IK 95%	
			min	maks
Angka CD4 <i>current</i>	<0,001*	16,107	4,509	57,532
Lama diagnosis HIV	0,044*	9,357	1,063	82,356
Angka CD4 nadir	0,024*	7,824	1,307	46,847
Tingkat pendidikan	0,003*	5,789	1,791	18,706
Lama terapi ARV	0,305	2,624	0,415	16,596
Stadium HIV	0,329	0,351	0,043	2,867

*bermakna secara statistik

Tabel 3 menunjukkan bahwa angka CD4 *current*, angka CD4 nadir, tingkat pendidikan, dan lama diagnosis HIV merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV yang bermakna ($p < 0,05$). Angka CD4 *current* paling berpengaruh terhadap peningkatan risiko terjadinya gangguan kognitif, yaitu penderita HIV dengan angka CD4 *current* rendah mempunyai risiko 16 kali untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan penderita HIV dengan angka CD4 *current* tinggi. Penderita HIV dengan angka CD4 nadir rendah berisiko untuk mengalami gangguan kognitif 8 kali dibandingkan penderita HIV dengan angka CD4 nadir tinggi.

PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi

Penderita HIV yang mengalami gangguan kognitif terbanyak berumur 30 – 40 tahun (64,7%) dan tidak ada perbedaan bermakna dengan penderita HIV tanpa gangguan kognitif. Karakteristik subjek pada penelitian Njamshi dkk terhadap 185 penderita HIV berusia 18 – 59 tahun didapatkan bahwa gangguan kognitif terbanyak pada umur kurang dari 40 tahun yaitu sebesar 62%.⁷ Penelitian lain juga menyatakan kejadian gangguan kognitif pada penderita HIV meningkat pada usia 30 – 39 tahun.⁸

Gangguan kognitif pada penelitian ini lebih banyak pada laki-laki (76,5%) dengan perbandingan 3,25 : 1. Sebagian besar subjek penelitian yang mengalami gangguan kognitif terinfeksi HIV melalui hubungan seksual (heteroseksual) yaitu sebanyak 78,5%. Sesuai data Depkes penderita HIV lebih banyak laki-laki dibanding perempuan dengan rasio antara laki-laki dan perempuan adalah 3 : 1 dan cara penularan kasus AIDS paling banyak terjadi secara heteroseksual (50,3%).¹ Tingkat pendidikan subjek terbanyak adalah SLTA (41,2%). Hasil serupa didapatkan pada penelitian Njamshi dkk⁹ yaitu 52% subjek penelitian memiliki tingkat pendidikan lebih dari 9 tahun.

Hubungan antara Angka CD4 nadir, Angka CD4 *Current* dan Variabel Bebas Lainnya dengan Gangguan Kognitif pada Penderita HIV

Median angka CD4 nadir penderita HIV yang mengalami gangguan kognitif pada penelitian ini secara bermakna lebih rendah dibandingkan tanpa gangguan kognitif ($p=0,001$). Hasil serupa pada studi CHARTER didapatkan rerata angka CD4 nadir 155sel/mm³ yang berbeda bermakna dibandingkan penderita HIV tanpa gangguan kognitif yaitu 187sel/mm³ ($p=0,002$).¹⁰

Nilai tengah CD4 *current* penderita HIV yang mengalami gangguan kognitif pada penelitian ini secara bermakna lebih rendah dibandingkan tanpa gangguan kognitif ($p=0,000$). Penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa angka CD4 *current* pada penderita HIV yang mengalami gangguan kognitif lebih rendah dibandingkan tanpa gangguan kognitif ($p=0,05$).¹¹

Rendahnya angka CD4 nadir pada penelitian ini merupakan faktor risiko gangguan kognitif (OR 6,4; IK 95% 2,19-18,93) yang bermakna ($p=0,000$). Penelitian ini menggunakan nilai potong angka CD4 nadir rendah adalah ≤ 100 sel/ μ l. Penelitian sebelumnya juga menggunakan nilai potong ≤ 100 sel/ μ l dan didapatkan rerata angka CD4 nadir $71,96 \pm 62,55$.¹²

Angka CD4 nadir rendah merupakan faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pada penelitian ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Valcour dkk bahwa penurunan angka CD4 nadir dibawah 100 sel/ mm^3 akan mempengaruhi fungsi kognitif dan keluaran neurologi. Kemungkinan kondisi imunokompromais akan memfasilitasi masuknya virus dan terjadinya kerusakan otak.⁵

Studi lain terhadap semua pasien HIV yang mendapatkan pengobatan ARV juga menyatakan bahwa gangguan kognitif cenderung lebih sering terjadi pada penderita HIV dengan angka CD4 nadir rendah. Gangguan kognitif pada subjek makin memberat dengan menurunnya angka CD4 nadir. Angka CD4 nadir dikatakan sebagai penanda yang *irreversible* akibat terjadinya perubahan inflamasi di otak. Perubahan ini berkaitan dengan kerusakan sistem imun akibat HIV sehingga terjadi disfungsi limfosit yang menimbulkan kerusakan otak. Fungsi kognitif lebih dipengaruhi oleh supresi imun sistemik dan dengan terapi ARV kemampuan kognitif dapat meningkat namun pemulihannya tidak terjadi pada semua individu yang menjalani terapi.¹¹

Angka CD4 *current* rendah pada penelitian ini merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV (OR 12,6; IK 95% 4,68–33,75; $p = 0,000$). Hasil yang sama oleh Njamnshi dkk menyatakan risiko gangguan kognitif lebih tinggi pada kelompok dengan angka CD4 *current* ≤ 200 sel/ mm^3 (33,3%) dibandingkan kelompok dengan angka CD4 *current* > 200 sel/ mm^3 (16,5%) ($p=0,009$).⁹ Penelitian lain juga menyatakan bahwa risiko gangguan kognitif lebih tinggi pada kelompok dengan angka CD4 rendah serta stadium penyakit yang lebih lanjut. Angka CD4 *current* > 350 sel/ml dihubungkan dengan terjadinya penurunan risiko gangguan kognitif sebesar 40%.^{10,14}

Penderita HIV dengan imunosupresi berat yang ditandai dengan angka CD4 *current* rendah menunjukkan peningkatan risiko gangguan kognitif. Keadaan ini didukung dengan studi *neuroimaging* dimana terjadi pengurangan volume substansia alba yang berkaitan dengan penurunan angka CD4. Hal tersebut menegaskan bahwa angka CD4 rendah merupakan penanda progresivitas demensia pada penderita HIV dan menunjukkan tingginya perkembangbiakan virus pada SSP.¹⁵

Penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara peningkatan usia dengan kejadian gangguan kognitif pada penderita HIV ($p=0,313$). Salah satu alasannya mungkin akibat tingginya tingkat homogenitas umur subjek pada penelitian ini yaitu antara 23–39 tahun dengan rerata usia $31,84 \pm 3,74$ tahun. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang sama bahwa peningkatan umur tidak berhubungan bermakna dengan gangguan kognitif pada penderita HIV.^{7,15}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat pendidikan rendah (SMP ke bawah) merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV (OR 3,3; IK 95% 1,4–7,6) yang bermakna ($p=0,005$). Penelitian Ronchi dkk menyatakan bahwa tingkat pendidikan rendah (< 6 tahun) merupakan faktor risiko independen terjadinya gangguan kognitif pada penderita HIV. Hasil ini dapat diinterpretasikan sesuai dengan *cerebral reserve hypothesis* bahwa tingkat pendidikan tinggi mungkin menghambat onset gangguan kognitif akibat bertambahnya percabangan dendrit dan myelin sehingga memberikan ekstra cadangan otak yang memungkinkan penderita mengatasi keluhannya lebih lama sebelum munculnya gejala klinis gangguan kognitif. Selain itu pendidikan yang rendah sering disertai dengan rendahnya tingkat sosial ekonomi dan faktor-faktor lain seperti penyakit infeksi dan malnutrisi yang juga mempengaruhi fungsi kognisi.¹⁵

Beberapa penelitian mendapatkan hasil berbeda bahwa tingkat pendidikan tidak berhubungan bermakna dengan terjadinya gangguan kognitif.^{9,16} Hal ini kemungkinan disebabkan tes yang dilakukan terlalu mudah pada subjek yang memiliki tingkat pendidikan tinggi sehingga tidak menunjukkan adanya gangguan kognitif yang terjadi. Juga tergantung pada jenis tugas dari

pemeriksaan neuropsikologi yang harus dilaksanakan. Tugas yang membutuhkan akses informasi atau yang membutuhkan keterampilan (seperti memori semantik) lebih sensitif dipengaruhi tingkat pendidikan dibandingkan usia sedangkan tes yang membutuhkan sedikit input kognitif (seperti tugas motorik sederhana) lebih sensitif dipengaruhi oleh usia dibanding tingkat pendidikan.¹⁷

Lama diagnosis HIV lebih dari 1 tahun berisiko mengalami gangguan kognitif dibandingkan lama diagnosis HIV kurang dari 1 tahun secara bermakna ($p=0,033$, OR 2,87; IK 95% 1,07–7,76). Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian Valcour ($p=0,05$).⁵ Sebaliknya Lopardo dkk mendapatkan hasil yang berbeda, bahwa lama diagnosis HIV bukan faktor risiko gangguan kognitif ($p=0,48$). Hal ini mungkin disebabkan karena penelitian tersebut memakai nilai potong yang lebih lama yaitu ≥ 5 tahun.¹⁸ Penelitian lain juga ada yang melaporkan bahwa durasi infeksi HIV yang singkat berhubungan dengan gangguan kognitif. Hal ini mungkin akibat perbedaan dalam menentukan durasi infeksi HIV dan subjek tidak didiagnosis berdasarkan lama infeksi HIV, tapi berdasarkan saat diagnosis HIV.¹²

Seluruh pasien (100%) mendapat terapi ARV baik pada kelompok yang mengalami gangguan kognitif maupun yang tidak mengalami gangguan kognitif. Pengobatan ARV memberikan efek yang menguntungkan terhadap gangguan kognitif.¹⁵ Studi di Uganda yang menekankan pada efek ARV terhadap fungsi neurologi menyatakan bahwa demensia HIV membaik dari 61% pada saat awal dimulainya penelitian menjadi hanya 4% setelah 6 bulan terapi ARV. Perbaikan kognitif terlihat pada pemeriksaan neuropsikologi, yaitu memori verbal, kecepatan psikomotor, dan fungsi eksekutif, juga kemampuan fungsional. Namun karena keterbatasan ARV, maka pada penelitian di sub Saharan Afrika tersebut, ARV hanya diberikan pada individu dengan $CD4 < 200 \text{ sel/mm}^3$. Studi mendatang diperlukan untuk menentukan apakah ARV juga memperbaiki kemampuan kognitif pada individu yang mengalami gangguan kognitif dengan angka $CD4 > 200 \text{ sel/mm}^3$.¹⁹

Diagnosis dini gangguan kognitif pada HIV sangat penting sebab gangguan ini merupakan kondisi yang potensial untuk diobati dengan ARV. Masih banyaknya kejadian gangguan kognitif pada era penggunaan ARV dipengaruhi antara lain oleh regimen terapi, rendahnya penetrasi SSP dari beberapa ARV, resistensi obat, rendahnya kepatuhan, neurotoksisitas, dan komorbiditas seperti efek samping kardiovaskular dari ARV dan infeksi kronik HIV di otak.¹³

Hasil penelitian Lawler dkk berimplikasi pada saat yang tepat untuk memulai terapi ARV. Penelitian tersebut menyatakan perlunya mempertimbangkan waktu pemberian ARV di negara-negara berkembang karena selama ini ARV hanya diberikan setelah terjadi penurunan angka $CD4$ mencapai $< 200 \text{ sel/mm}^3$. Kontribusi dari faktor-faktor lain juga harus dipertimbangkan seperti rendahnya penetrasi ARV ke SSP, resistensi obat, dan kemungkinan neurotoksisitas. Gangguan memori dan fungsi eksekutif sebagai penyebab gangguan kognitif mempengaruhi kepatuhan pengobatan pada penderita HIV. Identifikasi komplikasi neurokognitif pada penderita HIV penting dilakukan sehingga dapat dicapai pengobatan yang efektif.¹³

Faktor Risiko Gangguan Kognitif pada Penderita HIV

Penelitian ini menunjukkan bahwa penderita HIV yang memiliki angka $CD4$ *current* rendah mempunyai risiko terjadinya gangguan kognitif 16 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penderita HIV yang memiliki angka $CD4$ *current* tinggi. Penderita HIV yang memiliki angka $CD4$ nadir rendah mempunyai risiko terjadinya gangguan kognitif 8 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penderita HIV yang memiliki angka $CD4$ nadir tinggi. Angka $CD4$ *current* rendah merupakan faktor risiko independen yang memiliki kekuatan hubungan paling besar terhadap kejadian gangguan kognitif pada penelitian ini. Hal ini mungkin diakibatkan karena sebagian besar subjek penelitian yang kontrol ke poliklinik VCT RSUP Sanglah, Denpasar menderita HIV pada stadium tinggi dengan angka $CD4$ nadir rendah baik pada kelompok yang mengalami gangguan kognitif maupun kelompok yang tidak mengalami gangguan kognitif. Penelitian Ronchi dkk juga menyatakan angka $CD4$ *current* sebagai faktor risiko independen gangguan kognitif.¹⁵

Hasil berbeda diperoleh pada studi kohort CHARTER yang menyatakan bahwa angka $CD4$ nadir merupakan prediktor gangguan kognitif pada penderita HIV. Hubungan antara angka $CD4$ nadir dan gangguan kognitif menunjukkan hasil signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap berbagai

faktor demografi dan karakteristik klinik. Angka CD4 nadir mempengaruhi terjadinya kerusakan otak yang terkait HIV dan gangguan kognitif. Mencegah kondisi immunosupresi berat dengan memulai pemberian terapi ARV lebih dini mungkin dapat memberikan keluaran yang lebih baik. Diperlukan adanya uji klinis untuk menentukan pemberian ARV lebih dini tersebut aman dan memberikan efek yang menguntungkan dalam mencegah gangguan kognitif.¹⁰

Beberapa kelemahan pada penelitian ini yaitu sebagian besar subjek penelitian memiliki status imunitas buruk dengan angka CD4 nadir rendah baik pada kelompok kasus maupun kontrol sehingga semua subjek penelitian yang kontrol rutin ke poliklinik VCT mendapat terapi ARV. Studi mendatang mungkin perlu dilakukan dengan mengikutsertakan penderita HIV di luar poliklinik VCT untuk mendapatkan penderita HIV dengan angka CD4 nadir yang tinggi. Keterbatasan lainnya adalah penelitian ini tidak menggunakan seluruh tes neuropsikologi untuk membandingkan dan mengkonfirmasi hasil penelitian.

KESIMPULAN

1. Angka CD4 nadir dan angka CD4 *current* penderita HIV dengan gangguan kognitif lebih rendah dibandingkan tanpa gangguan kognitif.
2. Penderita HIV dengan angka CD4 nadir rendah memiliki risiko 8 kali untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan penderita HIV dengan angka CD4 nadir tinggi.
3. Penderita HIV dengan angka CD4 *current* rendah memiliki risiko 16 kali untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan penderita HIV dengan angka CD4 *current* tinggi.
4. Angka CD4 *current* merupakan faktor risiko independen terhadap terjadinya gangguan kognitif pada penderita HIV.
5. Faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV yang lainnya antara lain lama diagnosis HIV lebih dari 1 tahun meningkatkan risiko 9 kali untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan lama diagnosis kurang dari 1 tahun, dan tingkat pendidikan rendah meningkatkan risiko 6 kali dibandingkan tingkat pendidikan tinggi.

SARAN

1. Perlu dilakukan pemantauan berkala fungsi kognitif dan status imunitas pada penderita HIV.
2. Perlu dipertimbangkan pemberian ARV pada penderita HIV, misalnya pada penderita HIV dengan angka CD4 < 350 sel/mm³ sesuai anjuran Depkes untuk mencegah terjadinya gangguan kognitif.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan rancangan kohort dan jumlah sampel lebih banyak untuk memperoleh kekuatan hubungan yang lebih besar dengan presisi lebih sempit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. Laporan triwulan situasi perkembangan HIV & AIDS di Indonesia sampai dengan 31 Desember 2009. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Jakarta;2010.
2. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152–68.
3. Ciccarelli N, Fabbiani M, Giambenedetto D, Fanti I, Colafigli M, Bracciale L, Tamburrini E, Cauda R, De Luca A, Silveri MC. Persistence and progression of hiv-associated neurocognitive disorder. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San francisco;2010.
4. Robertson K, Liner J, Heaton R. Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychol Rev* 2009;19:232-49.
5. Valcour V, Yee P, Williams AE, Shiramizu B, Watters M, Selnes O, Paul R, Shikuma C, Sacktor N. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in HIV- 1 infection—The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neurovirol* 2006;12(5):387-91.
6. Satriawan DN, Widyadharma E, Adnyana MO. Uji reliabilitas skala demensia hiv internasional pada penderita HIV di RSUP Sanglah. 2010.
7. Njamnshi AK, Djientcheu VP, Fonsah JY, Yepnjio FN, Njamsnhi DM, Muna WF. The international HIV dementia scale is a useful screening tool for HIV-associated dementia/cognitive impairment in HIV-infected adults in yaounde-cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49(4):393-7.
8. Sacktor N, Wong, Nakasuija M, Skolasky R. The international HIV dementia scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, 2005;19:1367–74.

9. Njamnshi AK, Bissek AC, Ongolo-Zogo P, Tabah EN, Leukoubou AZ, Yepnjio FN. Risk factor for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in sub-Saharan Africa: the case of yaounde-cameroon. *J Neurol Sci* 2009;55:1-5.
10. Ellis R, Badiee J, Latendre S, Vaida F, Franklin Jr.D, Heaton R, Clifford D, Collier A, Marra C, Simpson BG, Mc Cutchan JA, Grant I, The CHARTER Group. Nadir CD4 is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy: results from the CHARTER study. *J Int AIDS Soc.* XVIII International AIDS Conference, Vienna Austria, 2010.
11. Moreno JA, Furnaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negro E, Garolera M, Molto J, Gomez G, Clotet B. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Research and Human retroviruses* 2008;24(10):1301-7.
12. Cysique LA, Murray JM, Dunbar M, Jeyakumar V, Brew BJ. A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorder. *HIV Medicine* 2010;10:1-8.
13. Lawler K, Mosepele M, Ratcliffe S, Seloilwe E, Steele K, Nthobatsang R, Steenhoff A. Neurocognitive impairment among HIV-positive individuals in Botswana: a pilot study. *Journal of the International AIDS Society* 2010;13:15.
14. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, Skolasky R, Musisi S, Katabira E, McArthur JC, Ronald A, Sacktor N. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2007;68:350-5.
15. Ronchi D, Faranca I, Berardi D, Scudellari P, Borderi M, Manfredi R, Fratiglioni L. Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol* 2002;59:812-8.
16. Stern Y, McDermott MP, Albert S. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol* 2001;58:473-9.
17. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV Infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev* 2009;19:144-51.
18. Lopardo GD, Bissio E, Iannella MC, Crespo AD, Garone DB, Casseti LI. Good neurocognitive performance measured by the International HIV Dementia Scale in early HIV-1 infection. *J AIDS* 2009;52(4):488-92.
19. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, Robertson K, Wong M, Musisi S, Ronald A, Katabira E. Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2006;67:311-4.