

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Perjalanan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) telah berubah sejak diperkenalkannya terapi antiretroviral (ART), dari penyakit fatal yang tidak dapat disembuhkan menjadi penyakit kronis yang dapat diobati. Keberhasilan ini juga menjadikan angka harapan hidup pasien HIV hampir sama dengan orang non-HIV, sehingga populasi pasien HIV usia pertengahan-lanjut banyak dijumpai. Fokus terapi beralih dari mengobati komplikasi akut penyakit (seperti infeksi oportunistik) menjadi mengelola komplikasi jangka panjang, seperti penyakit kardiovaskular, ginjal dan sistem saraf pusat.<sup>1</sup>

Komplikasi neurologis akibat infeksi HIV tersebut dapat mengenai sistem saraf pusat (SSP) maupun sistem saraf tepi (SST). Komplikasi pada SSP dapat bermanifestasi sebagai demensia terkait HIV dengan gejala berupa gangguan kognitif, motorik, dan gangguan perilaku. Infeksi HIV dapat menyebabkan cedera neuron baik secara langsung akibat neurotoksisitas terhadap HIV maupun secara tidak langsung melalui proses neuroinflamasi, dikenal dengan istilah *bystander effect*. Sel neuron yang telah mengalami kerusakan tidak akan pulih meskipun *viral load* pada cairan serebrospinal sudah tidak terdeteksi, diistilahkan sebagai *legacy effect*. Penderita HIV tetap mengalami gangguan kognitif meskipun status infeksiya mengalami perbaikan dengan ART.<sup>2-5</sup>

Sebelum meluasnya penggunaan ART, diperkirakan 20% penderita HIV mengalami gangguan kognitif berat (demensia) sebelum meninggal. Sejak

diperkenalkannya ART kejadian demensia pada pasien HIV sudah sangat jarang dijumpai. Meskipun demikian, gangguan kognitif ringan yang asimtomatik tetap banyak dijumpai sekalipun pada pasien HIV yang status infeksi sudah terkontrol, sehingga secara umum angka kejadian gangguan kognitif pada pasien HIV masih tetap tinggi.<sup>6</sup>

Gangguan kognitif pada pasien dengan HIV dikenal sebagai *HIV-Associated Neurocognitive Disorder* (HAND). Gangguan ini mencakup gangguan neurokognitif asimtomatik (*asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI)), gangguan neurokognitif ringan (*mild neurocognitive disorder* (MND)), dan demensia terkait HIV (*HIV-associated dementia* (HAD)). Penegakkan diagnosis HAND menggunakan pengujian neuropsikologis dan penilaian status fungsional<sup>2-4</sup> Keluhan yang sering dialami pasien HAND adalah sulit berkonsentrasi, berpikir lambat, mudah lupa, dan perubahan perilaku. Gangguan ini dapat menyebabkan keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari, kesulitan untuk mendapatkan pekerjaan, isolasi sosial, hingga pada akhirnya menurunkan kualitas hidup pasien. Domain fungsi kognitif yang banyak dilaporkan terganggu pada pasien HIV di era ART adalah fungsi memori dan fungsi eksekutif.<sup>6</sup>

Prevalensi gangguan kognitif pada pasien HIV dilaporkan beragam pada berbagai populasi dengan kisaran 20-50%. Studi Zhang *et al* (2012) di China mendapatkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 37,3% pasien HIV usia  $\geq 18$  tahun. Studi Cross *et al* (2013) di Amerika melaporkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 41% pada pasien HIV usia  $\geq 18$  tahun yang menjalani terapi ART. Studi Souza *et al* (2015) di Brazil mendapatkan prevalensi gangguan kognitif diantara Oktober 2013 sampai Februari 2014 sebesar 54% pada pasien HIV rawat

jalan usia 19-73 tahun. Studi Estiasari *et al* (2015) di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta mendapatkan prevalensi gangguan kognitif sebesar 51% pada populasi pasien HIV naif. Studi Iswahyudhi (2021) di Rumah Sakit (RS) Wahidin Sudirohusodo Makassar melibatkan 93 penderita HIV berusia 19-59 tahun. Studi ini menilai faktor yang memengaruhi gangguan fungsi kognitif yang dinilai menggunakan instrumen *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina) dan mendapatkan 44 penderita (47,3%) memiliki gangguan fungsi kognitif. Studi Ku *et al* (2014) melibatkan 194 pasien HIV dari RS Seoul Korea Selatan. Studi ini mendapatkan prevalensi HAND 26,3% yang terdiri dari 52,9% ANI, 47,15% MND dan tidak ada pasien yang didiagnosa sebagai HAD.<sup>6-11</sup> *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia telah diuji validitas dan reliabilitasnya untuk menilai gangguan kognitif di RSCM, Jakarta. Chahyani *et al* (2016) mendapatkan bahwa MoCA-Ina memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi dalam penapisan gangguan kognitif pada pasien HIV yaitu 70,8% dan 62,5%. Nilai ini lebih baik jika dibandingkan dengan *International HIV Dementia Scale* (IHDS) yang memiliki sensitivitas 45,8% dan spesifisitas 56,3%. Studi Joska *et al* (2016) mendapatkan MoCA (sensitivitas 89,32%; spesifisitas 22,45%) memiliki sensitivitas yang paling tinggi untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien HIV, dibandingkan IHDS (sensitivitas 40,95%; spesifisitas 86%), dan *Mini Mental State Examination* (MMSE) (sensitivitas 23,81%; spesifisitas 97,96%). Studi Haddow *et al* (2013) menyimpulkan IHDS memiliki sensitivitas 74,3% dan spesifisitas 54,7% dalam mendeteksi demensia. Sementara untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan, IHDS hanya memiliki sensitivitas 64,3% dan spesifisitas 66%. Kelemahan dari IHDS adalah tidak mampu

mendeteksi gangguan kognitif yang ringan, sedangkan pada era saat ini gangguan kognitif ringanlah yang lebih banyak dijumpai pada pasien HIV. Studi Almeida *et al* (2021) mendapatkan bahwa MMSE lebih praktis dari MoCA, namun sensitivitasnya tidak sebaik MoCA dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan. Pada populasi pasien HIV berbagai studi menunjukkan bahwa MMSE tidak cukup sensitif dalam mendeteksi gangguan kognitif, sehingga tidak direkomendasikan.<sup>12-</sup>

17

Tidak semua obat yang digunakan untuk mengobati HIV dapat menembus sawar darah otak. Sejumlah karakteristik obat memengaruhi penetrasi melintasi sawar darah otak. *Central Nervous System HIV Antiretroviral Therapy Effects Research* (CHARTER) adalah yang pertama mempublikasikan data farmakokinetik cairan serebrospinal (CSS) ART. Studi CHARTER menemukan skor *Central Nervous System Penetration Effectiveness* (CPE) yang lebih tinggi berhubungan signifikan dengan *viral load* CSS yang lebih rendah. Angka yang lebih tinggi menunjukkan perkiraan penetrasi yang lebih baik. Force *et al* (2021) dalam studinya yang melibatkan 31 pasien berusia 18-65 tahun membandingkan perbaikan fungsi kognitif pada pasien HAND yang mendapat ART dengan CPE  $\geq 3$  dan CPE  $\geq 9$ . Studi tersebut mendapatkan adanya peningkatan kognitif yang signifikan setelah intensifikasi ART dengan skor CPE yang lebih tinggi. Studi Tozzi *et al* (2009) melibatkan 93 pasien HIV dengan neurokognitif yang mendapatkan skor CPE tinggi berkorelasi dengan perbaikan fungsi kognitif.<sup>1,18,19</sup>

Kondisi imunokompromais mempermudah masuknya virus dan terjadinya kerusakan pada otak. Berbagai studi menunjukkan bahwa nilai CD4 nadir merupakan prediktor terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV.



Prevalensi risiko HAND empat kali lebih tinggi pada pasien dengan nilai  $CD4 \leq 200$  sel/mm<sup>3</sup> dibandingkan pasien dengan nilai  $CD4 >500$  sel/mm<sup>3</sup>. Sukarini *et al* (2019) dalam studi kasus-kontrol di Denpasar menemukan bahwa subyek dengan nilai  $CD4 \leq 200$  sel/mm<sup>3</sup> berisiko sembilan kali untuk mengalami gangguan kognitif secara signifikan dibandingkan subyek dengan nilai  $CD4 >200$  sel/mm<sup>3</sup>. Studi Azizah *et al* (2020) melibatkan 72 pasien infeksi HIV dari bangsal infeksi RS Soetomo Indonesia. Studi ini menunjukkan bahwa pasien HIV dengan nilai  $CD4$

$<200$  sel/mm<sup>3</sup> (nilai  $CD4 447,4 \pm 247,48$  sel/mm<sup>3</sup>) memiliki risiko 4,9 kali lebih tinggi mengalami gangguan fungsi kognitif berdasarkan sistem penilaian MoCA- Ina dibandingkan dengan pasien HIV dengan nilai  $CD4 \geq 200$  sel/mm<sup>3</sup>.<sup>20-22</sup>

Studi Sampepajung *et al* (2019) di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar menilai hubungan antara jumlah limfosit  $CD4$  dengan gangguan fungsi kognitif pada ODHIV. Studi ini melibatkan 40 pasien HIV, menggunakan skor MoCA dalam penilaian fungsi kognitif pasien dan mendapatkan bahwa adanya korelasi positif yang signifikan antara jumlah  $CD4$  dengan skor MoCA-Ina ( $p < 0,05$ ). Semakin tinggi jumlah  $CD4$  semakin tinggi pula skor MoCA-Ina atau sebaliknya, semakin rendah jumlah  $CD4$  semakin rendah pula skor MoCA-Ina. Hal ini menunjukkan bahwa pasien HIV dengan nilai  $CD4$  rendah secara konsisten menunjukkan peningkatan risiko gangguan kognitif, yang harus diskriminasi dengan benar.<sup>23,24</sup>

Kerusakan pada neuron sistem saraf pusat dan pergantian fisiologis menyebabkan pelepasan neurofilamen terutama *neurofilament light chain (NfL)*. Hal ini menyebabkan peningkatan kadarnya di dalam CSS dan darah. Peningkatan kadar NfL CSS menunjukkan cedera neuron yang sedang berlangsung pada banyak

pasien tanpa gejala. Pengobatan menurunkan kadar NfL, tetapi pasien yang diobati mempertahankan tingkat yang lebih tinggi daripada kontrol, yang mengindikasikan cedera terkait virus yang berkelanjutan atau efek seperti penuaan dari infeksi HIV.<sup>25</sup> Studi Hall *et al* (2020) yang melibatkan 544 orang Amerika membedakan kadar NfL pada pasien normal dan pasien dengan gangguan fungsi kognitif menggunakan tes neuropsikologi. Studi ini mendapatkan bahwa NfL plasma dapat digunakan sebagai penanda gangguan fungsi kognitif yang terkait dengan proses neurodegeneratif. Hal ini mungkin dapat menjadi penanda perubahan awal dalam kognitif pada mereka yang memiliki kognitif normal dan berisiko gangguan kognitif. Studi Gisslen *et al* (2016) mendapatkan peningkatan kadar NfL CSS pada semua pasien HAD dan 75% subjek neuroasimptomatik yang tidak diobati dengan jumlah sel CD4 < 50 sel/mm<sup>3</sup> dibandingkan kelompok subjek yang diobati ataupun subjek HIV-negatif yang frekuensinya jauh lebih rendah. Studi Krut *et al* (2014) mendapatkan bahwa konsentrasi CSS NfL pada pasien dengan diagnosis HAD secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien neuroasimptomatik dengan jumlah sel T CD4+ yang sama rendahnya ( $p < 0,001$ ). Konsentrasi CSS NfL pada kelompok HIV yang tidak diobati, meskipun tidak menunjukkan gejala, setara dengan subjek yang berusia 18,5 tahun lebih tua daripada kontrol HIV negatif ( $p < 0,001$ ). Studi Abdulle *et al* (2007) mendapatkan kadar NfL CSS secara signifikan lebih tinggi pada pasien HIV dengan demensia (median 2590 ng/L, IQR 780-7360).

Temuan penelitian ini mendukung bahwa kadar CSS NfL sebagai penanda yang berguna dari kerusakan SSP yang sedang berlangsung pada infeksi HIV.<sup>25-27</sup>

Pengukuran kadar NfL dalam CSS tampak sebagai biomarker yang paling sensitif dan berguna untuk cedera SSP aktif pada infeksi HIV. Peningkatan kadar

NfL tidak hanya terjadi pada HAD tetapi juga pada pasien dengan gangguan neurokognitif asimtomatik. Namun pemeriksaan lumbal pungsi yang tidak nyaman dan invasif sangat membatasi kegunaan klinisnya sebagai biomarker serial yang sering digunakan.<sup>27</sup>

Studi Gisslen *et al* (2016) mendapatkan bahwa kadar plasma dan CSS NfL berkorelasi sangat tinggi ( $p < 0,0001$ ) dengan kadar NfL plasma  $> 50$  kali lipat lebih rendah daripada CSS. Kadar NfL CSS didapatkan juga berkorelasi terbalik dengan jumlah sel CD4. Sebagian besar pasien dengan  $CD4 < 50 \text{ sel/mm}^3$  menunjukkan peningkatan kadar NfL dalam CSS. Dengan demikian, kadar NfL plasma dapat menjadi penanda yang berguna untuk membantu membedakan cedera saraf aktif yang sedang berlangsung dengan gejala neurologis atau kognitif. Prevalensi cedera neuron meningkat seiring dengan perkembangan penyakit sistemik dan penurunan sel CD4 dalam darah, sehingga NfL CSS sangat berkorelasi terbalik dengan jumlah CD4. Sebagian besar pasien dengan jumlah  $CD4 < 50 \text{ sel/mm}^3$  menunjukkan peningkatan NfL CSS.<sup>25</sup>

Studi Osborn *et al* (2019) yang melibatkan 335 partisipan menilai hubungan fungsi kognitif dengan kadar NfL CSS dan plasma. Seratus empat puluh sembilan partisipan diperiksa kadar NfL CSS dan 333 partisipan diperiksa kadar NfL plasma. Studi ini mendapatkan kadar NfL plasma berkisar antara 4 hingga 127 pg/mL dan kadar NfL CSS berkisar antara 268 hingga 4025 pg/mL. Kadar NfL plasma yang meningkat terkait dengan fungsi kognitif yang lebih buruk di semua domain. Studi Anderson *et al* (2018) yang melibatkan 37 orang dewasa yang terinfeksi HIV dan 54 orang dewasa yang HIV-negatif mendapatkan hubungan linier yang signifikan secara statistik antara skor neuropsikologis komposit dan

kadar NfL plasma (SD = 3,0 dengan CI 95%: 3,2 hingga 16,6). Oleh karena itu, kadar NfL plasma menjanjikan sebagai penanda gangguan kognitif pada HIV.<sup>28,29</sup>

Studi Krut *et al* (2014) juga mendapatkan bahwa pengaruh perkembangan HIV secara langsung ditunjukkan sebagai korelasi kuat antara CSS NfL dengan jumlah sel T CD4 darah pada pasien neuroasimptomatik yang tidak diobati ( $p < 0,001$ ). Pasien dengan CD4 yang rendah memiliki HIV RNA di plasma maupun di CSS lebih tinggi dibandingkan CD4 yang tinggi maupun pasien HIV dalam terapi. Studi Abdulle *et al* (2007) mendapatkan bahwa kadar NfL CSS lebih tinggi pada pasien HIV neuroasimptomatik dengan nilai sel CD4 lebih rendah daripada nilai CD4 yang lebih tinggi dengan  $p < 0,001$ .<sup>26,27</sup>

Gangguan fungsi kognitif berdampak pada kualitas hidup pasien HIV dan diketahui bahwa kadar NfL dan nilai CD4 plasma berperan pada gangguan kognitif. Penelitian terkait gangguan kognitif pada pasien HIV di Indonesia masih belum banyak terutama di Sumatera Barat. Penelitian mengenai kadar NfL dan nilai CD4 plasma berdasarkan gangguan fungsi kognitif pasien HIV di Indonesia masih belum ada. Pentingnya peran NfL dan CD4 pada fungsi kognitif pada pasien HIV membuat penulis ingin melakukan penelitian tentang Perbedaan kadar NfL dan nilai CD4 plasma pada pasien HIV dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar NfL dan nilai CD4 plasma pada pasien HIV dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif?



### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan kadar NfL dan nilai CD4 plasma pada pasien HIV dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar NfL plasma pasien HIV.
2. Mengetahui nilai CD4 plasma pasien HIV.
3. Mengetahui perbedaan kadar NfL plasma pada pasien HIV dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.
4. Mengetahui perbedaan nilai CD4 plasma pada pasien HIV dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.

#### **1.4 Manfaat**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar NfL plasma dan nilai CD4 plasma pada pasien HIV dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.
2. Pemeriksaan kadar NfL plasma dan nilai CD4 plasma diharapkan dapat digunakan untuk menilai progresivitas gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi klinisi untuk memberikan tatalaksana yang lebih baik pada pasien HIV dengan gangguan fungsi kognitif.