

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. HIV-AIDS

Istilah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dipakai sejak tahun 1986 sebagai nama untuk retrovirus yang diusulkan pertama kalinya oleh Luc Montagnier sebagai penyebab AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). HIV adalah anggota genus *Lentivirus*, keluarga *Retrovirus* yang ditandai oleh suatu periode latensi panjang dan sebuah sampul lipid dari sel induk yang mengelilingi sebuah pusat protein RNA. Dikenal dua spesies HIV yang menginfeksi manusia yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 sendiri dianggap sebagai sumber dari kebanyakan infeksi di seluruh dunia.^{3,17}

2.1.1. Struktur Genomik HIV

HIV adalah virus sitopatik yang diklasifikasikan dalam famili *Retroviridae*, subfamili *lentivirinae*, genus *Lentivirus*, dan berdasarkan strukturnya HIV termasuk famili retrovirus yang merupakan kelompok virus RNA yang mempunyai berat molekul 9,7 kb (kilobase).³

HIV memiliki tonjolan eksternal yang dibentuk oleh 2 protein utama *envelope* virus, gp120 di sebelah luar dan gp41 yang terletak di transmembran. Gp120 tersebut memiliki afinitas tinggi terutama terhadap reseptor CD4+, sedangkan gp41 bertanggung jawab dalam proses internalisasi atau adsorpsi. Selain itu ia juga mempunyai untai RNA yang pada setiap untaianya memiliki sembilan gen (gag, pol, vif, vpr, env, rev, tat, nev). RNA tersebut diliputi oleh kapsul

berbentuk kerucut yang terdiri atas sekitar 2000 kopi p24 protein virus dan dikelilingi oleh kapsid selubung virus (*envelope*). Masing-masing subunit selubung virus terdiri atas 2 non kovalen rangkaian protein membran glikoprotein 120 (gp120), protein membran luar dan glikoprotein 41 (gp41).^{3,16-18}

2.1.2. Patogenesis Infeksi HIV

Menurut Kelly (2004) yang diperkuat oleh Matapalil et al (2006) fase perjalanan infeksi HIV dapat dibagi dalam tiga fase, yaitu : fase infeksi akut, kronik dan laten.^{16,18,19}

1. Fase Infeksi Akut

Fase ini terdapat 40-90% kasus yang merupakan keadaan klinis yang bersifat sementara yang berhubungan dengan replikasi virus pada stadium tinggi dan ekspansi virus pada respon imun yang spesifik. Proses replikasi tersebut menghasilkan virus-virus baru yang jumlahnya jutaan dan menyebabkan terjadinya viremia yang memicu timbulnya sindroma infeksi akut. Diperkirakan 50-70% orang yang terinfeksi HIV mengalami sindroma infeksi akut selama 3 minggu setelah terinfeksi virus dengan gejala umum seperti demam, faringitis, limfadenopati, artralgia, mialgia, letargi, malaise, nyeri kepala, mual, muntah, diare, anoreksia, penurunan berat badan. HIV juga dapat menyebabkan kelainan sistem saraf meskipun paparan HIV terjadi pada stadium infeksi masih awal. Fase ini terjadi penurunan limfosit T yang cukup dramatis yang kemudian diikuti kenaikan limfosit T, meskipun demikian tidak ada antibodi spesifik HIV yang dapat terdeteksi pada stadium awal infeksi ini. Selama masa infeksi akut, HIV mereplikasikan dirinya secara terus-menerus,

sehingga mencapai level 100 juta kopi HIV RNA/ml. HIV tersebut mempunyai tropisme pada berbagai sel target, terutama pada sel-sel yang mampu mengekspresi CD4+, yaitu :^{16,18,19}

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

Terjadi interaksi antara gp120 virus dengan reseptor CD4+ yang terdapat pada sel limfosit T pada awal infeksi, interaksi tersebut menyebabkan terjadinya ikatan dengan reseptor kemokin yang bertindak sebagai koreseptor spesifik CXCR4 dan CCR5 yang juga terdapat pada membran sel target. Proses internalisasi HIV pada membran sel target juga memerlukan peran Glikoprotein 41 (gp41) yang terdapat pada selubung virus. Gp41 tersebut berperan dalam proses fusi membran virus dengan membran sel target. Peran dari gp41 tersebut menyebabkan seluruh komponen inti HIV dapat masuk dan mengalami proses internalisasi yang ditandai dengan masuknya inti nukleokapsid ke dalam sitoplasma.^{16,18,19}

2. Fase Infeksi Laten

Pembentukan respon imun spesifik HIV dan terperangkapnya virus dalam sel dendritik folikuler di pusat germinativum kelenjar limfe menyebabkan virion dapat dikendalikan, gejala akan hilang dan mulai memasuki fase laten. Fase ini jarang ditemukan virion di plasma, sebagian besar virus terakumulasi di kelenjar limfe dan terjadi replikasi di kelenjar limfe sehingga di dalam darah jumlahnya menurun. Jumlah limfosit T CD4+ menurun hingga sekitar 500-200 sel/mm³. Fase ini berlangsung rata-rata sekitar 8-10 tahun setelah terinfeksi

HIV. Tahun ke 8 setelah terinfeksi HIV akan muncul gejala klinis seperti demam, banyak keringat pada malam hari, kehilangan berat badan kurang dari 10%, diare, lesi pada mukosa dan kulit yang berulang. Gejala-gejala tersebut merupakan awal tanda munculnya infeksi oportunistik.^{16,18,19}

3. Fase Infeksi Kronik

Selama fase ini terdapat peningkatan jumlah virion secara berlebihan di dalam sirkulasi sistemik dan tidak mampu dibendung oleh respon imun. Terjadi penurunan jumlah limfosit T CD4+ hingga di bawah 300 sel/mm³. Penurunan ini mengakibatkan sistem imun menurun dan pasien semakin rentan terhadap berbagai macam penyakit sekunder. Perjalanan penyakit semakin progresif yang mendorong ke arah AIDS.^{16,18,19}

2.1.3. Gangguan neurokognitif pada infeksi HIV

Infeksi HIV dapat menyebabkan kerusakan pada sistem saraf pusat, bila otak yang terkena dapat terjadi gangguan neurokognitif yang disebut *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND) berupa *HIV-associated dementia* (HAD) atau *AIDS dementia complex, mild neurocognitive disorder* (MND), dan *asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI). Gejala gangguan neurologik tersebut dapat diprediksi dengan jumlah limfosit CD4+ pada penderita, jadi penderita dengan CD4+ masih cukup tinggi atau diatas 200 sel/ μ L mengalami gangguan neurokognitif berupa MND atau ANI. HAND terjadi pada penderita yang sudah dalam fase AIDS.^{20,21}

Sindrom yang terjadi pada HAND berupa gangguan neurokognitif (mudah lupa), gangguan emosi (menyebabkan agitasi atau apatis), dan disfungsi

motorik (tremor, ataksia, spastisitas). Gejala klinis demensia tersebut berbeda antara satu individu dengan individu lain, ada yang mengalami perburukan dalam beberapa minggu atau dalam beberapa bulan. MND terjadi sebelum HAD, yang mana terkadang sulit diidentifikasi karena penyakit komorbiditas seperti cedera kepala atau koinfeksi seperti hepatitis C. Diagnosis HAD atau MND menentukan prognosis dan bergantung pada pemakaian obat anti retroviral.^{20,21}

Gejala klinis yang menuntun ke arah diagnosis HAND atau demensia HIV adalah .²²

1. Serologi HIV positif.
2. Terdapat gangguan yang bersifat progresif : kognitif, perilaku, memori dan perlambatan mental.
3. Pemeriksaan neurologik : gambaran gejala neurologik yang bersifat difus, perlambatan *rapid eye movement* dan motorik ekstremitas, hiperefleksia, hipertonia dan dijumpainya *release sign*.
4. Pemeriksaan neuropsikologi : impairmen pada dua jenis pemeriksaan yaitu : fungsi lobus frontal, kecepatan motik dan memori verbal.
5. Cairan otak : tidak dijumpai neurosifilis dan meningitis kriptokokus.
6. Pemeriksaan radiologik : atrofi serebri dan disingkirkan adanya lesi fokal.
7. Tidak dijumpai penyakit psikiatrik mayor dan intoksikasi.
8. Tidak dijumpai gangguan metabolik, hipoksemia, sepsis dan lain-lain.
9. Tidak dijumpai penyakit oportunistik otak yang aktif.

Berdasarkan *American Academy of Neurology* kriteria dari gangguan kognitif/motor minor terkait HIV / MND adalah :²³

Probable (harus ada semua gejala dibawah ini) :

1. Abnormalitas kognitif/motorik/perilaku yang di dapat, dipastikan oleh anamnesa yang dipercaya dan pemeriksaan neurologik neuropsikologik.
2. *Mild impairment* dari aktivitas sehari-hari.
3. Tidak masuk kriteria demensia HIV atau myelopati HIV.
4. Tidak disebabkan etiologi lain.

Possible (harus ada salah satu gejala di bawah ini) :

1. (1), (2), dan (3) didapatkan gejala di atas, tetapi ada alternatif etiologi lain dan penyebab dari (1) tidak pasti.
2. (1), (2), dan (3) didapatkan gejala di atas, tetapi etiologi dari (1) tidak dapat ditentukan berdasarkan evaluasi yang inkomplit.

Kriteria MND :²³

1. Gangguan fungsi kognitif yang didapat, dimana minimal terlibatnya 2 domain kognitif, yang didokumentasikan paling sedikit dalam 1,0 standar deviasi di bawah ini, dari umur, pendidikan, norma yang cocok berdasarkan tes neuropsikologik yang terstandarisasi. Penilaian neuropsikologik harus termasuk kemampuan : verbal/bahasa, atensi/kecepatan proses abstrak/eksekutif, memori (pembelajaran, mengingat), perseptual kompleks-performa motorik, kemampuan motorik.
2. Gangguan kognitif menyebabkan sedikitnya gangguan ringan keterlibatan fungsional sehari-hari (paling sedikit satu dibawah ini) :
 - a. Berkurangnya ketajaman mental diri sendiri, tidak efisien dalam bekerja, pekerjaan rumah tangga atau fungsi sosial.
 - b. Pengamatan dari orang lain yang menyatakan bahwa individu tersebut telah mengalami kemunduran ringan dari mental, dengan

gabungan dari gejala tidak efisien dalam bekerja, pekerjaan rumah tangga atau fungsi sosial.

3. Gangguan kognitif didapatkan paling sedikit 1 bulan.
4. Gangguan kognitif tidak termasuk kriteria untuk delirium atau demensia HIV.
5. Tidak didapatkan bukti penyebab lain dari MND (infeksi susunan saraf pusat, neoplasma, penyakit serebrovaskular, penyakit neurologi yang telah ada, gangguan psikiatrik, atau ketergantungan berat substansi tertentu).

Kriteria diagnosis ANI :²³

1. Gangguan fungsi kognitif yang didapat, dimana minimal terlibatnya 2 domain kognitif, yang didokumentasikan paling sedikit dalam 1,0 standar deviasi di bawah ini, dari umur, pendidikan, norma yang cocok berdasarkan tes neuropsikologik yang terstandarisasi.
2. Gangguan kognitif tidak menyebabkan gangguan fungsional sehari-hari.
3. Gangguan kognitif tidak memenuhi kriteria delirium atau demensia.
4. Tidak ada bukti yang menjadi penyebab lain dari ANI.

2.2. Limfosit total

Limfosit total merupakan bagian dari sel darah putih, jumlahnya sekitar 20-35% dari leukosit yang beredar. Pemeriksaan darah limfosit dapat terlihat berupa sel bulat kecil berdiameter 7-12 μm , dengan nukleus yang berlekuk dan sitoplasma biru terang. Mempunyai granula azurofil sedikit, hampir tidak mempunyai retikulum endoplasma tetapi mempunyai ribosom bebas dalam sitoplasmanya. Salah satu sifat penting dari limfosit adalah motilitasnya yang

dapat menembus dinding kapiler dan meninggalkan aliran darah lalu bergerak bebas dalam jaringan ikat tubuh, maka limfosit bisa didapatkan dalam pembuluh darah, pembuluh limfe atau jaringan ikat, juga merupakan bagian utama dari timus, limfonodus, limpa dan jaringan limfoid pada mukosa saluran cerna, saluran napas dan saluran kemih.⁹

Limfosit total terdiri dari tiga tipe yang dapat diidentifikasi berdasarkan molekul permukaannya, yaitu sel limfosit B (23%), sel limfosit T (65%) dan *NK cells* (7%). Limfosit B dan T penampilannya identik, maka pemeriksaan dalam respon imun tergantung metoda imunositokimia canggih berdasarkan perbedaan molekul yang terpapar pada permukaannya.¹⁰

Limfosit B berasal dari sel induk sumsum tulang dan bertahan selama beberapa bulan dan selama itu beredar melalui darah, limfonodus, limpa, dan saluran limfe secara berulang-ulang beberapa kali. Peredaran tersebut yang dapat bertemu dan mengenali antigen yang pernah memasuki tubuh. Identifikasi limfosit B dengan melihat antibodi atau imunoglobulin sebagai protein membran integral pada permukaannya yang berfungsi sebagai sistem imun humoral. Beberapa sitokin seperti IL-2, IL-5, IL-6, IL-11 dan NGF bekerja pada sel B sehingga dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi menuju sel yang dapat mensekresi imunoglobulin.¹⁰

Limfosit T berasal dari sel induk sumsum tulang juga tetapi setelah memasuki darah langsung keluar dari peredaran darah untuk menuju dan menetap di timus, lalu berproliferasi. Sel T bersifat klonal dan sangat spesifik antigen, di membran plasmanya memiliki protein-protein reseptor spesifik, berupa reseptor antigen yang terdiri atas dua rantai polipeptida (α dan β).^{6,10}

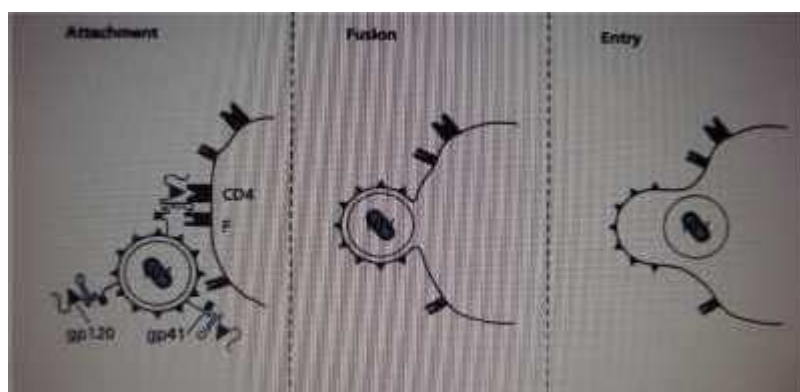
Diferensiasi sel T dalam timus menghasilkan populasi yang memaparkan reseptor dengan berbagai kekhususan berbeda. Sel-sel dengan reseptor yang dapat mengenali molekul histokompatibilitas atau MHC (*Major Histocompatibility Complex*) individu itu sendiri akan mati selama berada timus. Eliminasi sel reaktif tersebut berakibat tersisanya populasi sel T matang yang sanggup bereaksi hanya dengan antigen dari luar tubuh. Selama diferensiasi, limfosit T tidak saja mendapat reseptor berbeda namun juga memaparkan molekul permukaan antibodi monoklonal. Semua antibodi yang bereaksi dengan penanda yang sama dikelompokkan berdasarkan tes imunofluoresen ke dalam kelompok diferensiasi atau *Cluster of Differentiation* (CD) seperti CD1, CD2, CD3 dan seterusnya. Dua di antara subset limfosit T CD tersebut mendapat perhatian khusus, yaitu CD4+ yang berfungsi sebagai sel *T-helper* dalam produksi antibodi yang mengenali *MHC class II* sedangkan CD8+ berfungsi sel T sitotoksik yang merupakan sel efektor dalam respon sel yang dapat melisis antigen dan mengenali *MHC class I*. Sel T-helper yang matur berespon terhadap antigen asing dengan memodulasi sitokin seperti IFN- γ , IL dan TNF- α .^{6,10}

Sel NK (*Natural Killer*) merupakan limfosit yang pada umumnya berukuran lebih besar di antara jenis limfosit lainnya dan berperan pada aktivitas sitotoksik non spesifik dalam melawan infeksi virus dan sel tumor.¹⁰

Beberapa peneliti seperti Srirangaraj dan Daka menggunakan jumlah limfosit total sebagai pengganti nilai jumlah limfosit T CD4+ sebagai penanda (*marker*) progresifitas dari infeksi HIV.¹²⁻¹³

2.2.1. Sel limfosit T CD4+

Nilai normal sel limfosit T CD4+ adalah 500-1200 sel/mm³, digunakan untuk mengetahui sistem imun dari pasien dan untuk penentuan terapi serta profilaksis patogen oportunistik pada penderita HIV-AIDS. Infeksi HIV terjadi penurunan limfosit T CD4+, virus HIV menggunakan sel untuk berkembang di inang dari sel T dengan mengikat protein dari *viral envelope* yang dikenal dengan gp120 dan gp41 lalu virus HIV tersebut memasuki sel tersebut dengan 3 tahap, yaitu perlekatan, penggabungan, dan masuk ke dalam sel (gambar 1).^{3,19,20}



Gambar 1. Cara virus HIV memasuki sel.
Sumber: Levy J²⁰

Pemeriksaan jumlah limfosit T CD4+ dengan menggunakan cara *flow cytometri* yang biasanya diulang setiap 3-6 bulan sekali pada pasien HIV-AIDS. Beberapa faktor mempengaruhi jumlah limfosit T CD4+, seperti perubahan diurnal yang menunjukkan bahwa nilai terendah adalah pada pukul setengah satu siang sedangkan nilai puncak pada pukul setengah sembilan malam, variasi tersebut belum secara jelas hubungannya dengan irama sirkadian. Penurunan

dapat terjadi juga pada penderita infeksi akut dan operasi mayor. Pemberian kortikosteroid pada penyakit akut dapat menurunkan jumlah limfosit T CD4+, tetapi pemakaian lama untuk penyakit kronik menunjukkan tidak terlalu berpengaruh. Perubahan pada penyakit akut mungkin disebabkan redistribusi lekosit antara sirkulasi perifer dengan sumsum tulang, limpa, dan nodus limfoid. Jenis kelamin, usia pada orang dewasa, stres psikologi, stres fisik, dan kehamilan mempunyai efek minimal terhadap jumlah limfosit T CD4+. Pemakaian obat anti retro viral dapat meningkatkan jumlah limfosit T CD4+ sebanyak $\geq 50 \text{ sel/mm}^3$ setelah pemakaian 4 sampai 8 minggu dan meningkat 50-100 sel/mm^3 tiap tahunnya.³

Jumlah limfosit T CD4+ dalam persentase terkadang digunakan untuk mengetahui kondisi imunitas penderita HIV-AIDS untuk menghindari hasil positif palsu rendah dan positif palsu tinggi, tetapi data dari penelitian besar observasional menganjurkan bahwa jumlah limfosit T CD4+ paling bermanfaat untuk prediksi perkembangan infeksi oportunistik.³

2.3. Fungsi kognitif

2.3.1. Pengertian Fungsi Kognitif

Pengertian kognitif menurut *behavioral neurology*, adalah suatu proses dimana semua masukan sensoris (taktil, visual dan auditorik) akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut.²⁴

Konsep yang paling banyak dianut, bahwa fungsi kognitif mencakup lima domain, yaitu:

1. Perhatian (atensi)

Atensi adalah kemampuan untuk bereaksi atau memperhatikan satu stimulus tertentu, dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan. Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik dan aktifitas korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak relevan. Konsentrasi merupakan kemampuan untuk mempertahankan atensi dalam periode yang lebih lama. Gangguan atensi dan konsentrasi akan mempengaruhi fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa, dan fungsi eksekutif.^{24,25}

2. Bahasa

Bahasa merupakan perangkat dasar komunikasi dan modalitas dasar yang membangun kemampuan fungsi kognitif. Didapatkan gangguan bahasa, maka pemeriksaan kognitif seperti memori verbal, fungsi eksekutif akan mengalami kesulitan atau tidak dapat dilakukan.²⁴

3. Memori

Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan & penyandian informasi, proses penyimpanan serta proses mengingat. Semua hal yang berpengaruh dalam ke tiga proses tersebut akan mempengaruhi fungsi memori.^{24,25}

4. Visuospasial

Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai macam gambar (misal : lingkaran, kubus) dan menyusun balok – balok. Semua lobus berperan dalam kemampuan

konstruksi dan lobus parietal terutama hemisfer kanan berperan paling dominan.²⁴

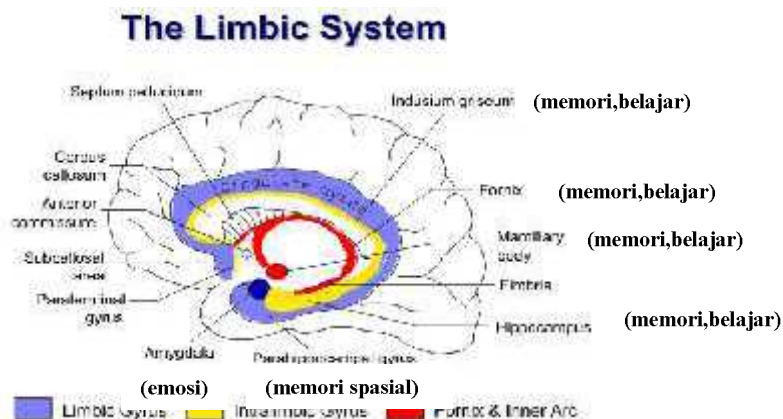
5. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif adalah kemampuan kognitif tinggi seperti cara berpikir dan kemampuan pemecahan masalah. Fungsi ini dimediasi oleh korteks prefrontal dorsolateral dan struktur subkortikal yang berhubungan dengan daerah tersebut. Fungsi eksekutif dapat terganggu bila sirkuit frontal – subkortikal terputus. Lezak membagi fungsi eksekutif menjadi 4 komponen yaitu *volition* (kemauan), *planning* (perencanaan), *purposive action* (bertujuan), *effective performance* (pelaksanaan yang efektif). Seandainya ada gangguan fungsi eksekutif, maka gejala yang muncul sesuai keempat komponen diatas.²⁴

2.3.2. Anatomi Fungsional Fungsi Kognitif

Otak dalam menjalankan fungsi kognitif sebagai satu kesatuan yang tidak dapat dipisahkan satu sama lain. Fungsi kognitif di dalam otak dikelola oleh sistem limbik.²⁶

Struktur limbik terdiri dari amigdala, hipokampus, nukleus talamik anterior, girus subkalosus, girus cinguli, girus parahipokampus, formasio hipokampus, dan korpus mamillare. Alveus, fimbria, fornix, traktus mammilotalamikus, dan striae terminalis membentuk jaras – jaras penghubung sistem ini (Gambar.2).^{27,28}



Gambar 2. Sistem limbik.
Sumber: Waxman SG²⁷

2.3.3. Manifestasi Gangguan

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi.

- a. Gangguan bahasa : Menurut Critchley (1959) yang dikutip dari Sidarta (1989) gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebutkan nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (*confrontation naming*), tetapi lebih sulit lagi menyebutkan nama benda dalam satu kategori (*category naming*), misalnya disuruh menyebutkan nama buah atau hewan dalam satu kategori. Sering adanya diskrepansi antara penamaan konfrontasi dan penamaan kategori dipakai untuk mencurigai adanya demensia dini. Misalnya orang dengan cepat dapat menyebutkan nama benda dalam satu kategori, ini didasarkan karena adanya abstraksinya mulai menurun.²⁸
- b. Gangguan memori : Gangguan mengingat sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Tahap awal yang terganggu adalah memori barunya, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Lambat laun

memori lama juga dapat terganggu. Dalam klinik neurologi fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan *recall*, yaitu .²⁸

1. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktu antara stimulus dan *recall* hanya beberapa detik. Dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*) disini.
 2. Memori baru (*recent memory*), rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.
 3. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seumur hidup.
- c. Gangguan emosi : Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak pada *personality* adalah emosi yang tumpul, disinhibition, kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif. ²⁸
- d. Gangguan visuospasial : Gangguan juga sering timbul dini pada demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat (disorientasi waktu, tempat dan orang). Secara obyektif gangguan visuospasial ini dapat ditentukan dengan meminta pasien mengkopi gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu. ²⁸
- e. Gangguan kognisi (*cognition*) : Fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama daya abstraksinya. Ia selalu berpikir konkret, sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa dan daya persamaan (*similarities*) mengalami penurunan. ²⁸

2.3.4. Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Kognitif

Beberapa kondisi atau penyakit dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif, antara lain :

1. Usia

Meningkatnya usia dapat terjadi perubahan fungsi kognitif yang sesuai dengan perubahan neurokimiawi dan morfologi (proses degeneratif).²⁹

2. Pendidikan

Banyak studi menunjukkan bahwa pendidikan yang lebih tinggi, berisiko rendah menderita penyakit Alzheimer.³⁰

3. Genetik

Termasuk faktor genetik adalah faktor bawaan, jenis kelamin dan ras. Penyakit genetik yang berhubungan dengan gangguan kognitif diantaranya Huntington, Alzheimer, Pick, Fragile X, Duchenne Muscular Distrofi, dan sindroma Down.³¹

4. Berbagai penyebab yang dapat mempengaruhi perkembangan otak pada masa prenatal dan pasca natal.³¹

5. Cedera kepala

Cedera kepala dapat mengakibatkan perubahan kognitif, biasanya jenis cedera kepala tertutup. Gangguan kognitif yang dapat timbul pada cedera kepala antara lain amnesia anterograd dan retrograd, fungsi memori, gangguan kemampuan konstruksi, fungsi bahasa, persepsi, kemampuan motorik dan kemampuan psikiatrik.³²

6. Obat-obat toksik atau napza (narkotika,psikotropika dan zat adiktif)

Beberapa zat toksik yang dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif antara lain karbonmonoksida, logam berat, alkohol, obat-obatan (seperti kokain, mariyuana, halusinogen), amfetamin.^{33,34}

7. Infeksi susunan saraf pusat

Beberapa penyakit infeksi SSP seperti meningitis, ensefalitis maupun abses otak dapat mengakibatkan gejala sisa berupa gangguan kognitif.³³

8. Epilepsi

Frekuensi dan variasi gangguan kognitif yang terlihat pada penderita epilepsi cukup tinggi, dan dampak psikologis maupun sosial juga tinggi. Obat-obat epilepsi sendiri dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan kognitif.³⁵

9. Penyakit serebrovaskuler

Gangguan kognitif yang timbul pada penyakit serebrovaskuler dapat menjadi awal terjadinya demensia vaskuler.³⁶

10. Tumor otak

Tumor otak mengakibatkan perluasan lesi fokal yang dapat menimbulkan satu atau kombinasi beberapa gejala kognitif . Gejala-gejala yang dapat timbul antara lain afasia, disorientasi, kesulitan membaca, menulis, atau berhitung, kebingungan, dan gejala psikiatrik. Gejala lain dapat terjadi sesuai dengan lokasi tumor.³⁶

11. Nutrisi

Zat gizi yang dibutuhkan untuk perkembangan otak bukan hanya zat gizi makro tetapi juga zat gizi mikro.³³

12. Hormon Tiroid

Defisit atau kelebihan hormon tiroid selama perkembangan dapat berefek buruk pada fungsi neurologi. Karena laju produksi sel-sel pada berbagai regio otak berbeda-beda waktunya, maka periode kritis aksi hormon tiroid pada proliferasi sel berbagai regio otak tertentu akan berbeda-beda pula.³³

13. Stimulasi

Semakin banyak stimulasi yang diterima seseorang di lingkungan rumah maupun yang formal akan mempengaruhi fungsi kognitif.²⁹

14. Stres

Selain reaksi emosional, orang seringkali menunjukkan gangguan kognitif yang cukup berat jika berhadapan dengan stresor yang serius, akan sulit berkonsentrasi dan mengorganisasikan pikiran secara logis.³⁷

15. HAART (*highly active anti retroviral therapy*)

Penggunaan HAART (*highly active anti retroviral therapy*) memperlihatkan angka harapan hidup penderita HIV/AIDS meningkat. Obat tersebut menyebabkan peningkatan supresi virus dalam peredaran darah sistemik. Gangguan kognitif pada penderita HIV-AIDS menunjukkan penurunan sejak penggunaan HAART.^{17,38} Perubahan patofisiologi di otak pada pasien dengan *HIV associated neurocognitive disorders* (HAND) dapat berkurang berdasarkan penelitian Borjabad, dkk setelah penggunaan ART.³⁹

16. Merokok

Merokok dapat menyebabkan gangguan kognitif, terutama fungsi memori. Nikotin dalam rokok merupakan zat neurotoksik.⁴⁰

17. Diabetes Melitus

Kerusakan pembuluh darah otak karena komplikasi penyakit DM sering menyebabkan infark lakuner, yang dapat menimbulkan gangguan kognitif.²⁵

18. Penyakit Parkinson

Penyakit Parkinson dapat menyebabkan demensia *Lewi's Bodies*.³⁰

19. Gangguan psikiatrik

Penderita dengan gangguan psikiatrik dapat terjadi pseudo demensia dan sulit dinilai fungsi kognitifnya.³⁰

2.4. Hubungan Limfosit T CD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif

Hubungan limfosit T CD4+ dengan gangguan fungsi kognitif merupakan hubungan tidak langsung yaitu melalui beberapa mekanisme. HIV memasuki tubuh manusia maka akan menginfeksi limfosit T CD4+ dan kemudian menginfeksi makrofag. HIV menginfeksi limfosit T CD4+ yang berpasangan dengan koreseptor kemokin CXCR4 atau CCR5. Tahap awal ketika HIV menginfeksi limfosit T CD4+ dan makrofag, virus tersebut akan menyerang sel tersebut dengan membentuk enzim virus reverse transcriptase yang akan mengubah RNA virus menjadi DNA virus lalu menginsersi genetik sel dari penderita. Limfosit T CD4+ yang diserang oleh HIV akan rusak sehingga jumlahnya akan menurun dan bila jumlah limfosit T CD4+ berkurang di bawah $200/\text{mm}^3$ selain rentan terhadap infeksi oportunistik, virus akan menginduksi cedera jaringan otak yang akan menyebabkan HAD.^{17,22,41}

HIV memasuki sistem susunan saraf pusat melalui sawar darah otak dengan perantaraan limfosit T CD4+ dan makrofag. Protein Tat dari HIV akan menyebabkan stres oksidatif, menginduksi apoptosis, dan merusak *tight junction*

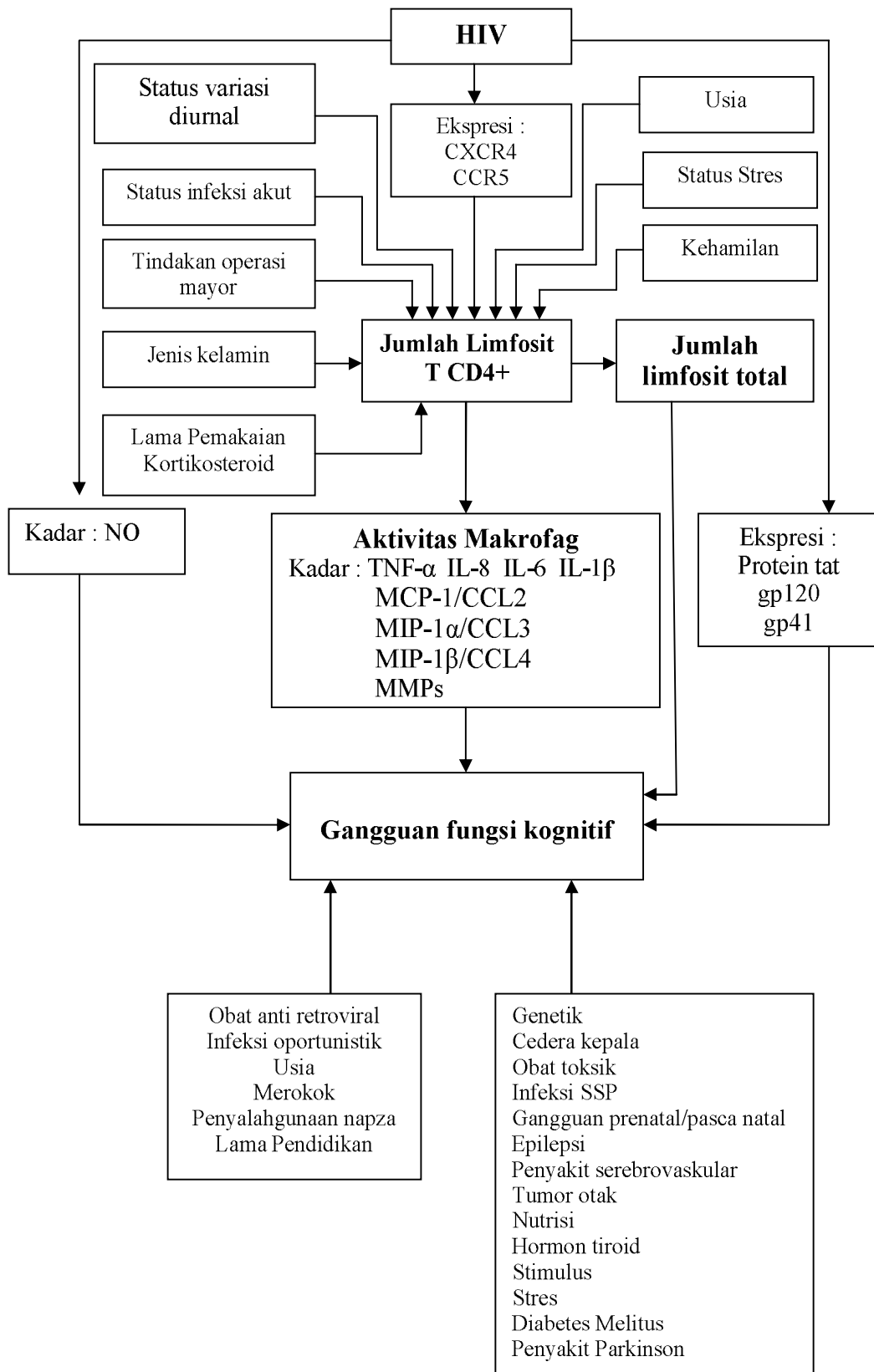
dari sel endotel. Sarung protein HIV gp160 yang terbagi menjadi gp120 dan gp41, telah terbukti toksik terhadap neuron. Cedera neuronal dan kematian sel terjadi melalui paparan protein virus tersebut dan molekul neurotoksik seperti MMPs (matriks metalloproteinase) dan ROS (reactive oxygen species) seperti peroksinitrit, dan juga NO. Di susunan saraf pusat HIV akan menginfiltrasi makrofag, mikroglia, dan astrosit tetapi tidak menginfeksi neuron, oligodendrosit, atau sel Schwan.^{8,17,22}

Limfosit T CD4⁺ yang terinfeksi HIV mengaktifasi sitokin pro inflamasi dan kemokin (seperti MCP-1/CCL2, MIP-1 α/β) melalui makrofag atau mikroglia. Peningkatan sitokin di jaringan otak yang terinfeksi HIV, seperti BDNF, GDNF, IGF, NGF, TNF- α , IL-8, IL-1 β dan lain-lain akan menyebabkan fungsi dari neuron dan astrosit terganggu. Sitokin tersebut menghalangi pengambilan glutamat oleh astrosit sehingga mengakibatkan akumulasi neurotransmitter eksitatorik. Aktivasi yang berlebihan dari reseptor glutamat (NMDA/N-methyl-D-aspartate atau AMPA/alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalopropionic acid) menyebabkan eksitotoksisitas yang menuju apoptosis neuronal.^{17,22}

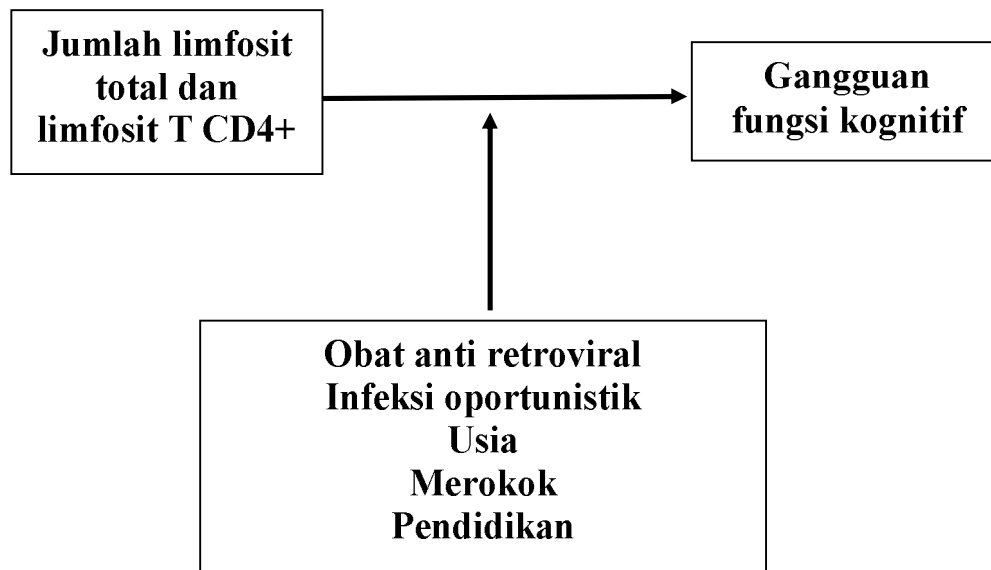
Kemokin akan menyebabkan penarikan makrofag ke jaringan otak yang telah mengalami inflamasi sehingga proses inflamasi akan berlanjut. Infeksi lanjut pada HIV akan menyebabkan ensefalitis, yang ditandai dengan sel raksasa multinukleus, terdeteksinya antigen virus, kerusakan perivaskuler, dan keputatan menyeluruh dari substantia alba atau kerusakan sinaptodendritik dan inhibisi terhadap LTP (*Long Term Potentiation*). Kerusakan sinaptodendritik adalah suatu perubahan struktural dan kimiawi yang mengganggu fungsi hubungan neuronal. Fungsi kognitif bergantung pada integritas yang kompleks dari hubungan

sinaptodendritik, jadi bila ada kerusakan akan terjadi gangguan kognitif dan perilaku.^{17,22,42}

2.5. KERANGKA TEORI



2.6. KERANGKA KONSEP



2.7. HIPOTESIS

Hipotesis mayor pada penelitian ini adalah:

Terdapat hubungan antara jumlah limfosit total dan limfosit T CD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien HIV-AIDS.

Hipotesis minor pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan antara jumlah limfosit T CD4+ dengan jumlah limfosit total pada pasien HIV-AIDS.
2. Terdapat kesetaraan antara jumlah limfosit total dengan jumlah limfosit T CD4+