

# HUBUNGAN ANTARA JUMLAH LIMFOSIT TCD4<sup>+</sup> DENGAN GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN TERINFEKSI HIV

## CORRELATION BETWEEN QUANTITY OF CD4<sup>+</sup> T LYMPHOCYTE AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Rilia Datan Sampepajung,\* Audry Devisanty Wuysang,\* Abdul Muis\*

### ABSTRACT

**Introduction:** CD4<sup>+</sup> T lymphocyte is a T-lymphocyte that has CD4 glycoprotein on its surface. The quantity of CD4<sup>+</sup> T lymphocyte is associated with cognitive function impairment.

**Aim:** To determine the correlation between the quantity of CD4<sup>+</sup> T lymphocyte with the cognitive function impairment in patients infected by human immunodeficiency virus (HIV).

**Methods:** This is a cross-sectional study on HIV patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar from October to December 2018. Cognitive function was assessed using Montreal Cognitive Assessment of Indonesian version (MoCA-Ina) and all infected HIV patients' CD4<sup>+</sup> T lymphocyte was counted through blood laboratory examination. The data processing used SPSS program.

**Results:** There were 40 subjects with male majority (70%). Most subjects (75%) had low count of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes (<200cel/ $\mu$ L) and most of them (72.5%) had cognitive function impairment.

**Discussion:** The CD4<sup>+</sup> T lymphocyte was associated significantly with executive and memory impairment in patients with HIV.

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

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Limfosit TCD4<sup>+</sup> adalah limfosit T yang memiliki glikoprotein CD4 pada permukaan selnya. Jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> telah diketahui berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).

**Metode:** Penelitian observasional dengan rancangan potong lintang terhadap pasien yang terinfeksi HIV di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada bulan Oktober-Desember 2018. Subjek dinilai fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina) dan penghitungan jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup>. Pengolahan data menggunakan program SPSS.

**Hasil:** Terdapat 40 subjek yang mayoritas (70%) laki-laki. Terdapat 75% subjek memiliki kadar limfosit TCD4<sup>+</sup> yang rendah (<200sel/ $\mu$ L) yang sebagian besarnya (72,5%) mengalami gangguan fungsi kognitif.

**Diskusi:** Jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> memiliki hubungan yang signifikan dengan komponen eksekutif dan memori dari fungsi kognitif pada pasien yang terinfeksi HIV.

**Kata kunci:** Gangguan kognitif, HIV, limfosit TCD4<sup>+</sup>

\*Departemen Neurologi FK Universitas Hasanuddin, Makassar. **Korespondensi:** datansampepajung@gmail.com.

### PENDAHULUAN

Kasus *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) di Indonesia terus bertambah jumlahnya. Data Ditjen PP dan PL Kemenkes RI menyatakan jumlah penderita HIV/AIDS di Indonesia pada April 1987 hingga Desember 2016 adalah 319.048 kasus dengan 14.608 penderita meninggal. Data sampai Maret 2016 untuk provinsi Sulawesi Selatan sebanyak 9.108 kasus dengan 350 kasus yang meninggal.<sup>1</sup>

Hasil infeksi HIV adalah penghancuran sistem kekebalan tubuh yang tanpa henti yang menyebabkan

AIDS. Virus ini ditandai dengan penyakit immunosupresi atau keterlibatan sistem saraf pusat dan dengan masa inkubasi yang panjang setelah infeksi, sebelum manifestasi penyakit menjadi jelas.<sup>2</sup>

Diperkirakan komplikasi neurokognitif terjadi pada 3-20% dari seluruh individu yang terinfeksi HIV. Perkembangan pengobatan HIV dengan menggunakan terapi kombinasi antiretroviral (ART) telah mengurangi insiden gangguan neurokognitif tersebut dibandingkan sebelum era ART.<sup>3</sup>

Penelitian yang dilakukan di Denpasar, Indonesia menyatakan bahwa kadar CD4<sup>+</sup> sebagai

faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV. Subjek dengan kadar CD4<sup>+</sup> ≤200sel/μL berisiko 9 kali mengalami gangguan kognitif secara signifikan dibandingkan subjek dengan kadar CD4<sup>+</sup> ≥200sel/μL.<sup>4</sup> Penelitian ini akan menjadi penelitian serupa yang pertama dilakukan di Makassar.

Tes MoCA versi Indonesia (MoCA-Ina) telah valid menurut kaidah validasi *transcultural* dan reliabel sehingga dapat digunakan, baik oleh dokter ahli saraf maupun dokter umum.<sup>5</sup>

**TUJUAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV. Populasi ini dipilih karena kasus HIV di Indonesia dari tahun ke tahun terus bertambah jumlahnya.

**METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian potong lintang yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dari Oktober sampai Desember 2018. Didapatkan 40 pasien yang terdiri atas 28 laki-laki dan 12 perempuan yang terinfeksi HIV.

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling* sampai besar sampel terpenuhi. Kriteria inklusi meliputi: pasien laki-laki dan perempuan yang menderita HIV yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium *Rapid Test* positif, usia 18-40 tahun, dapat membaca dan menulis, pasien setuju sebagai peserta penelitian (menandatangani surat pernyataan setuju sebagai peserta penelitian dan *informed consent*), serta telah dilakukan CT scan kepala dengan hasil normal.

*Human immunodeficiency virus* adalah sebuah lentivirus (subkelompok retrovirus) yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dan melemahkan kemampuan tubuh untuk melawan penyakit.

Jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> adalah jumlah CD4 yang telah diukur melalui pemeriksaan laboratorium dari sampel darah dan dinyatakan dengan sel/μL.

Gangguan fungsi kognitif adalah suatu kondisi yang ditandai dengan abnormalitas hasil tes MoCA-Ina (skor <26).

Analisis data dilakukan dengan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 24. Analisis hubungan jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan dengan gangguan fungsi kognitif menggunakan uji *Chi-square*. Untuk membandingkan jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> pasien terinfeksi HIV dengan gangguan fungsi kognitif dan tanpa gangguan fungsi kognitif dilakukan analisa dengan uji *Chi-square*. Untuk menentukan korelasi antara limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif dilakukan uji korelasi Pearson.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor rekomendasi persetujuan etik 777/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2018.

**HASIL**

Subjek yang diteliti pada penelitian ini 28 laki-laki dan 12 perempuan. Distribusi karakteristik responden dengan rincian laki-laki sebanyak 28 orang (70,0%) dan perempuan sebanyak 12 orang (30,0%). Kelompok umur 20-30 tahun sebanyak 26 orang (65,0%), kelompok umur 31-40 tahun

**Tabel 1. Karakteristik Pasien Terinfeksi HIV**

Karakteristik	n (%)	Gangguan Kognitif		p
		Ya n (%)	Tidak n (%)	
<b>Jenis Kelamin</b>				0,118
Laki-laki	28 (70)	23 (82,1)	5 (17,9)	
Perempuan	12 (30)	12 (100)	0 (0)	
<b>Umur</b>				0,210
20-30 tahun	26 (65)	24 (92,3)	2 (7,7)	
31-40 tahun	14 (35)	11 (78,6)	3 (21,4)	
<b>Pendidikan</b>				0,257
≤12 tahun	37 (92,5)	23 (89,2)	4 (10,8)	
>12 tahun	3 (7,5)	2 (66,7)	1 (33,3)	
<b>Pekerjaan</b>				0,142
Tidak bekerja	9 (22,5)	9 (100)	0 (0)	
PNS	2 (5,0)	1 (50)	1 (50)	
Wiraswasta	29 (72,5)	25 (86,2)	4 (13,8)	

Uji *Chi-square*. Sumber data primer 2018.

**Tabel 2. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Terinfeksi HIV**

Jumlah Limfosit TCD4 <sup>+</sup>	Gangguan Kognitif		Jumlah n (%)	p
	Ya	Tidak		
	n (%)	n (%)		
Sedang-tinggi	6 (60)	4 (40)	10 (100)	
Rendah	29 (96,7)	1 (3,3)	30 (100)	0,002

Uji *Chi-square*. Sumber data primer 2018.

sebanyak 14 orang (35,0%). Lama pendidikan  $\leq 12$  tahun sebanyak 37 orang (92,5%) dan  $>12$  tahun sebanyak 3 orang (7,5%). Sedangkan untuk persentase pekerjaan tidak bekerja sebanyak 9 orang (22,5%) dan bekerja sebanyak 31 orang (77,5%). Dari uji tabulasi silang didapatkan hasil bahwa pasien terinfeksi HIV berjenis kelamin laki-laki lebih banyak mengalami gangguan kognitif, tapi secara statistik tidak bermakna (nilai  $p > 0,05$ ). Kelompok umur HIV yang paling banyak mengalami gangguan kognitif adalah kelompok umur 20-30 tahun namun secara statistik tidak signifikan. Gangguan kognitif pasien terinfeksi HIV dihubungkan dengan pekerjaan menunjukkan hasil bahwa pekerjaan terbukti secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna. (Tabel 1).

Hubungan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV menunjukkan bahwa dari 40 sampel, sebanyak 35 pasien (87,5%) yang mengalami gangguan fungsi kognitif dan yang mempunyai jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> terbanyak adalah kategori rendah sebanyak 29 orang (96,7%). Jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan fungsi kognitif yang dibuktikan dengan nilai  $p < 0,05$  (Tabel 2).

Hubungan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi eksekutif pada pasien terinfeksi HIV menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan pada fungsi eksekutif pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai  $p$  jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup>  $p = 0,002$  (Tabel 3).

Hubungan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi memori pada pasien terinfeksi HIV menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan pada fungsi memori pasien terinfeksi HIV (Tabel 4).

Berdasarkan hasil uji korelasi Pearson, ditemukan adanya korelasi positif yang signifikan antara jumlah CD4 dengan skor MoCA-Ina ( $p < 0,05$ ), dimana 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 semakin rendah jumlah CD4 semakin terganggu fungsi kognitif (Tabel 5).

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diperoleh sampel sebanyak 40 penderita HIV yang memenuhi kriteria inklusi, dengan jumlah responden laki-laki sebanyak 28 orang (70%) dan perempuan sebanyak 12 orang (30%). Tercatat laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Jumlah terbanyak sampel diperoleh pada usia 20 sampai dengan 30 tahun sebanyak 26 orang (65%).

Mekanisme masuknya virus HIV ke dalam sistem saraf pusat adalah dengan cara menumpang pada monosit yang terinfeksi virus. Seperti telah diketahui dalam keadaan normal, monosit dapat melewati sawar darah otak. Selanjutnya di sistem saraf pusat, monosit yang telah terinfeksi berdiferensiasi menjadi mikroglia (*perivascular microglia*) dan makrofag. Mediator kimia dan protein virus HIV yang dihasilkan oleh kedua jenis sel ini berperan menimbulkan gangguan permeabilitas sawar darah otak.<sup>6</sup>

Pada penelitian ini diperoleh sampel sebanyak 40 penderita HIV yang memenuhi kriteria inklusi dengan jumlah responden laki-laki sebanyak 28 orang (70%) dan perempuan sebanyak 12 orang (30%). Jumlah terbanyak sampel diperoleh pada usia 20 sampai dengan 30 tahun sebanyak 26 orang (65%).

Pada penelitian ini ditemukan hubungan bermakna antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif dan didapatkan persentase subjek yang fungsi kognitifnya terganggu signifikan

**Tabel 3. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan Gangguan Fungsi Eksekutif pada Pasien Terinfeksi HIV**

Jumlah TCD4 <sup>+</sup>	Fungsi Eksekutif		Jumlah n (%)	p
	Terganggu n (%)	Normal n (%)		
Sedang-tinggi	5 (50)	5 (50)	10 (100)	0,002
Rendah	28 (93,3)	2 (6,7)	30 (100)	

Uji *Chi-square*. Sumber data primer 2018.

**Tabel 4. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan Gangguan Fungsi Memori pada Pasien Terinfeksi HIV**

Jumlah Limfosit TCD4 <sup>+</sup>	Fungsi Memori		Jumlah n (%)	p
	Terganggu n (%)	Normal n (%)		
Sedang-tinggi	6 (60)	4 (40)	10 (100)	0,002
Rendah	29 (96,7)	1 (3,3)	30 (100)	

Uji *Chi-square*. Sumber data primer 2018.

lebih tinggi pada subjek dengan CD4 rendah (96,7%) dibandingkan dengan CD4 sedang-tinggi (60,0%).

Nilai normal sel limfosit TCD4<sup>+</sup> adalah 500-1200sel/mm<sup>3</sup>, digunakan untuk mengetahui sistem imun dari pasien. Jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> akan menurun pada pasien terinfeksi HIV. Pemeriksaan jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan menggunakan metode *flow cytometry* yang merupakan suatu teknologi perhitungan dan analisis karakteristik fisika dan kimia sebuah sel atau partikel biologi yang lain dengan suatu sensor elektronik. Dengan menggunakan teknik ini dapat diperoleh informasi ukuran, *granulity relative* atau struktur internal dan fluoresensi melalui *fluorochrome specific* dari komponen seluler seperti protein antigen dan asam nukleat. Jumlahnya dinyatakan dalam sel/μL.<sup>7</sup>

**Tabel 5. Korelasi Jumlah CD4 dengan Skor MoCA-Ina**

Variabel	Statistik	Skor MoCA-Ina
Jumlah CD4	<i>Correlation Coefficient</i>	0,827
	p	0,000
	n	40

Uji korelasi Pearson.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi eksekutif dan fungsi memori pada pasien terinfeksi HIV. Hal ini sesuai dengan penelitian Estiasari dkk, yang menemukan hasil komplikasi neurokognitif pada penderita HIV dengan domain kognitif yang paling sering terganggu adalah memori (63%).<sup>8</sup>

Fungsi kognitif merupakan aktivitas mental secara sadar seperti berpikir, mengingat, belajar, dan menggunakan bahasa. Fungsi kognitif juga merupakan kemampuan atensi, memori, pertimbangan, pemecahan masalah serta kemampuan eksekutif seperti merencanakan, menilai, mengawasi, dan melakukan evaluasi. Fungsi kognitif adalah kemampuan berpikir dan memberikan rasionalitas, termasuk proses belajar, mengingat, orientasi, persepsi, dan memperhatikan.<sup>9</sup>

*Human immunodeficiency virus* akan menginfeksi limfosit TCD4<sup>+</sup> dan kemudian menginfeksi makrofag. *Human immunodeficiency virus* menginfeksi limfosit TCD4<sup>+</sup> yang berpasangan dengan koreseptor kemokin CXCR4 atau CCR5. Tahap awal ketika HIV menginfeksi limfosit TCD4<sup>+</sup> dan makrofag, virus akan menyerang sel tersebut dengan membentuk enzim virus *reverse transcriptase* yang akan mengubah RNA virus menjadi DNA virus lalu menginsersi genetika sel penderita. Limfosit TCD4<sup>+</sup> yang diserang oleh HIV akan rusak sehingga jumlahnya akan menurun.<sup>10</sup>

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif secara rutin pada penderita HIV, sehingga gangguan kognitif yang terjadi dapat dideteksi lebih dini dan dapat dilakukan penanganan lebih lanjut.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pemakaian obat antiretroviral pada penderita HIV yang dapat berefek positif dan negatif pada gangguan fungsi kognitif.

**KESIMPULAN**

Sebagai kesimpulan, terdapat hubungan antara jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup> dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV, semakin rendah jumlah limfosit TCD4<sup>+</sup>, semakin berat gangguan fungsi kognitif.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Ditjen PP dan PL Kemenkes RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia dilapor sampai Desember 2016; 2016.
2. Klatt EC. Pathology of HIV/AIDS version 27. Mercer University School of Medicine. Savannah: Utah Edu; 2016.
3. Moore DJ, Letendre SL, Morris S, Umlauf A, Deutsch R, Smith DM, dkk. Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *J Neurovirol.* 2011;17(1):50-7.
4. Sukarini NP, Sudewi AAR, Laksmidewi AAPL. Kadar CD4<sup>+</sup> sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita human immunodeficiency virus pra-antiretroviral. *Neurona.* 2017;34(2):70-6.
5. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Montreal cognitive assesment versi Indonesia (MoCA-Ina) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. *Neurona.* 2010;27(4):15-22.
6. Yuswanti B. Gambaran epidemiologi demensia terkait HIV (HIV Associated Neurocognitive Disorders-HAND) berdasarkan International HIV Dementia Scale (IHDS) pada pasien terinfeksi HIV di RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Wadi Husada.* 2010;1(3).
7. Kresno SB. Uji serologi infeksi HIV. *Imunologi diagnosis dan prosedur laboratorium.* Jilid IV. Jakarta; FK-UI: 2009. h. 369-77.
8. Estiasari R, Imran D, Maharani K, Pangeran D, Octaviana F, Wulandari D. Ensefalitis antireseptor NMDA: ensefalitis dengan gejala awal psikosis. *Neurona.* 2017;35(1):1-8.
9. Lastri ND, Mayza A. Neurobehaviour dasar dan pemeriksaannya. Dalam: Aninditha T, Wiratman W, editor. *Buku ajar neurologi.* Jakarta: Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017. h. 149-79.
10. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):144-51.