

Korelasi *Cluster of Differentiation 4* dan *Viral Load* dengan Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri pada Anak dengan *Human Immunodeficiency Virus*

Nicholas Adrian, Sri Endah Rahayuningsih, Anggraini Alam

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Nilai *viral load* dan *cluster of differentiation 4* (CD4) pada infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan prediktor independen progresifitas penyakit pada usia >5 tahun. Infeksi HIV memengaruhi organ jantung dalam bentuk gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri, pada awalnya dapat tanpa gejala. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran keterlibatan kardiovaskuler pada anak dengan HIV.

Tujuan. Mengetahui korelasi antara CD4, *viral load* dengan fungsi sistolik ventrikel kiri pada anak dengan HIV.

Metode. Desain penelitian potong lintang, data dari register penelitian HIV bulan Januari-Februari 2020 di RSUP Dr. Hasan Sadikin. Sampel penelitian adalah anak dengan HIV usia 5 – <18 tahun. Subjek penelitian diperiksa kadar CD4 dan *viral load*, untuk fungsi sistolik ventrikel kiri diukur melalui fraksi ejeksi dan pemendekan fraksi dengan alat *echocardiography*. Analisis korelasi menggunakan uji Pearson dan Spearman sesuai distribusi data.

Hasil. Subjek penelitian adalah 60 anak dengan HIV. Nilai rata-rata CD4 ($822 \pm 380/\text{mm}^3$). *Viral load* 68,3% *undetected*. Nilai rata-rata pemendekan fraksi ($35,8 \pm 5\%$). Nilai rata-rata fraksi ejeksi ($65,7 \pm 6,8\%$). Hasil korelasi CD4 dengan pemendekan fraksi ($r=0,19$ $p=0,07$), CD4 dengan fraksi ejeksi ($r=0,22$ $p=0,04$), *viral load* dengan pemendekan fraksi ($r=-0,10$ $p=0,20$), dan *viral load* dengan fraksi ejeksi ($r=-0,09$ $p=0,22$).

Kesimpulan. Terdapat korelasi positif lemah antara CD4 dengan fraksi ejeksi, hasil penelitian mungkin dipengaruhi oleh faktor lain yang belum diteliti seperti status pengobatan pada pasien. **Sari Pediatri** 2021;23(2):103-9

Kata kunci: CD4, *viral load*, fungsi sistolik ventrikel kiri, fraksi ejeksi, pemendekan fraksi, HIV anak

Correlation of Cluster of Differentiation 4 and Viral Load with Left Ventricular Systolic Function in Children with Human Immunodeficiency Virus

Nicholas Adrian, Sri Endah Rahayuningsih, Anggraini Alam

Background. Viral load and cluster of differentiation 4 (CD4) in human immunodeficiency virus (HIV) infection were independent predictors of disease progression at age >5 years. HIV infection affects the heart in the form of left ventricular systolic dysfunction, which initially could be without symptoms. This study is expected to provide an overview of cardiovascular involvement in children with HIV.

Objective. To understand the correlation between CD4 cell count, viral load with left ventricular systolic function in children with HIV.

Methods. Cross-sectional study design, data derived from January-February 2020 HIV research register at Dr. Hasan Sadikin General Hospital. The research subjects were children with HIV, aged 5 – <18 years. We performed CD4 and viral load examination, left ventricular systolic function was measured with ejection fraction and fractional shortening using echocardiography. Pearson and Spearman tests were performed according to data distribution.

Result. The research subjects were 60 children with HIV. Mean CD4 ($822 \pm 380 / \text{mm}^3$), 68.3% viral load undetected. Mean fractional shortening ($35.8 \pm 5\%$). Mean ejection fraction ($65.7 \pm 6.8\%$). Correlation analysis between CD4 and fractional shortening ($r = 0.19$ $p=0.07$), CD4 with an ejection fraction ($r = 0.22$ $p = 0.04$), viral load with fractional shortening ($r = -0.10$ $p = 0.20$), and viral load with ejection fraction ($r = -0.09$ $p = 0.22$).

Conclusion. There was a weak positive correlation between CD4 and ejection fraction, the results of the study may be influenced by other factors that have not been studied such as the treatment status of the patients. **Sari Pediatri** 2021;23(2):103-9

Keywords: CD4, viral load, left ventricle systolic function, ejection fraction, fractional shortening, HIV in children

Alamat korespondensi: Sri Endah Rahayuningsih, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNPAD, Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, Jl. Pasteur 38 Kode Pos 40161. Email: seraning@yahoo.com

Penyakit infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan salah satu beban kesehatan global. Sebanyak 327.282 orang menderita HIV pada tahun 2018 di Indonesia, Provinsi Jawa Barat adalah yang terbanyak. Laporan dari sistem informasi *HIV / acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) dan infeksi menular seksual di Indonesia pada tahun 2018 menyebutkan bahwa infeksi HIV terjadi sebanyak 988 (2,1%) pada anak ≤ 4 tahun, 459 (1,0%) anak 5-14 tahun, dan 1434 (3,1%) anak 15-19 tahun.^{1,2}

Human immunodeficiency virus akan menginfeksi sel limfosit T *cluster of differentiation 4* (CD4). Jumlah virus dihitung dengan pemeriksaan *viral load*. Nilai *viral load* dan CD4 dapat digunakan sebagai prediktor dari progresifitas HIV dan risiko mortalitas pada usia di atas 5 tahun. Perkembangan *surveillance* dan terapi membuat penderita HIV dapat bertahan hidup dari ancaman infeksi oportunistik dan toksisitas obat, tetapi pada akhirnya kematian dapat tetap terjadi akibat neoplasma maupun kerusakan organ. Salah satu kerusakan organ yang dapat terjadi adalah gangguan kardiovaskuler.³⁻⁷

Penyebab manifestasi gangguan kardiovaskuler pada anak dengan HIV belum dapat ditentukan, tetapi kemungkinan penyebabnya multifaktorial, di antaranya depresi sistem imun berkepanjangan, infeksi oportunistik, penggunaan obat-obatan, respon autoimun, maupun malnutrisi. Sebuah penelitian multisenter prospektif, yaitu *The Prospective Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications Study of HIV* (P²C²), menunjukkan bahwa gangguan kardiovaskuler banyak ditemukan pada anak dengan HIV. Gangguan kardiovaskuler ditemukan berperan langsung pada kematian 11,8% anak di bawah usia 10 tahun. Hal tersebut meningkat hingga 25% pada anak berusia 10 tahun ke atas.^{6,8,9}

Salah satu gangguan kardiovaskuler yang dapat terjadi adalah kardiomiopati terkait HIV, yang secara luas didefinisikan sebagai penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri, hal ini diakui sebagai komplikasi jangka panjang utama dari infeksi HIV. Fungsi sistolik ventrikel kiri dapat dinilai menggunakan *echocardiography*, parameter yang diukur adalah pemendekan fraksi dan fraksi ejeksi. Penelitian Arodiwe di Nigeria menemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara nilai CD4 yang lebih rendah dengan terjadinya gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri pada anak dengan HIV. Penelitian Lipshultz (2013) di Amerika Serikat melakukan perbandingan antara 2 penelitian kohort pada anak dengan HIV, dan menemukan bahwa

populasi dengan nilai CD4 yang lebih rendah dan *viral load* yang lebih tinggi memiliki fungsi sistolik jantung kiri yang lebih buruk.^{1,4,10-12}

Data keterlibatan kardiovaskuler pada anak dengan HIV di Indonesia, serta hubungannya dengan kadar CD4 dan *viral load* belum diketahui secara pasti, sehingga hal tersebut menjadi dasar dilakukannya penelitian ini.

Metode

Penelitian ini memiliki desain analitik korelasional dengan rancangan potong lintang. Peneliti melakukan analisis korelasi antara CD4 dan *viral load* dengan fungsi sistolik ventrikel kiri. Subjek penelitian adalah pasien anak dengan HIV yang berobat secara rawat jalan di RSUP Dr. Hasan Sadikin periode Januari-Februari 2020 dan tercatat dalam Register Penelitian HIV KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNPAD/RSUP Dr Hasan Sadikin. Pemilihan subjek berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah anak berusia lebih dari 5 tahun dan kurang dari 18 tahun serta anak telah terdiagnosis HIV. Kriteria eksklusi adalah memiliki kelainan jantung bawaan, memiliki kelainan irama jantung, dan memiliki kelainan pada katup jantung. Data penelitian diambil dari Register Penelitian HIV KSM Ilmu Kesehatan Anak FK

UNPAD/RSUP Dr Hasan Sadikin yang telah terisi lengkap. Semua subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pencatatan data, yaitu nomor urut penelitian, jenis kelamin, usia, CD4, *viral load*, dan fungsi sistolik ventrikel kiri yang diukur melalui *echocardiography* dalam bentuk fraksi ejeksi dan pemendekan fraksi.¹¹ Pemilihan subjek dilakukan secara *total sampling*, yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan ke dalam penelitian sampai jumlah subjek terpenuhi. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian RSUP Dr Hasan Sadikin dengan nomor LB.02.01/X.6.5/366/2020 dan surat izin penelitian dari RSUP Dr. Hasan Sadikin dengan nomor LB.02.01/X.2.2.1/2273/2021. Analisis data dilakukan dengan korelasi Pearson *test* bila data berdistribusi normal atau dengan Spearman jika data tidak berdistribusi normal, menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) for Windows versi 20.0.

Hasil

Peneliti mendapatkan total 60 subjek penelitian berusia 5 hingga <18 tahun dari Register Penelitian HIV KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNPAD/RSUP Dr Hasan Sadikin, sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki (n=32, 53,2%). Usia rata-rata subjek penelitian adalah 10,8±3,5 tahun.

Tabel 1 menunjukkan bahwa CD4, pemendekan fraksi dan fraksi ejeksi berdistribusi normal, CD4 memiliki rata-rata 822 sel/m³ dengan simpangan baku sebesar 380 sel/m³, pemendekan fraksi memiliki nilai rata-rata 35,8% dengan simpangan baku 5,0% dan fraksi ejeksi memiliki nilai rerata 65,7% dengan simpangan baku 6,8%. *Viral load* tidak berdistribusi

Tabel 1. CD4, *viral load*, pemendekan fraksi, dan ejeksi fraksi

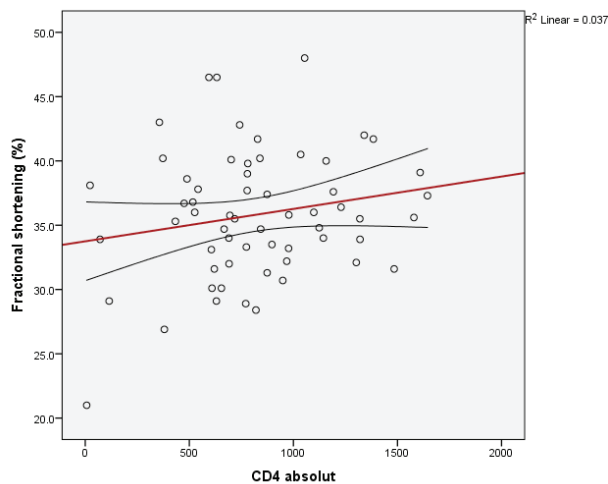
Variabel	Nilai statistik	Keterangan distribusi
CD4 (sel/mm ³)		
Rerata ±SD	822 ± 380	Normal
<i>Viral load</i> (copies/mm ³)		
Min-Maks	0 – 316214	Tidak Normal
Pemendekan fraksi (%)		
Rerata ±SD	35,8 ± 5,0	Normal
Fraksi ejeksi (%)		
Rerata ±SD	65,7 ± 6,8	Normal

Keterangan: uji normalitas menggunakan *kolmogorov smirnov*, Data berdistribusi normal jika $p > 0,05$

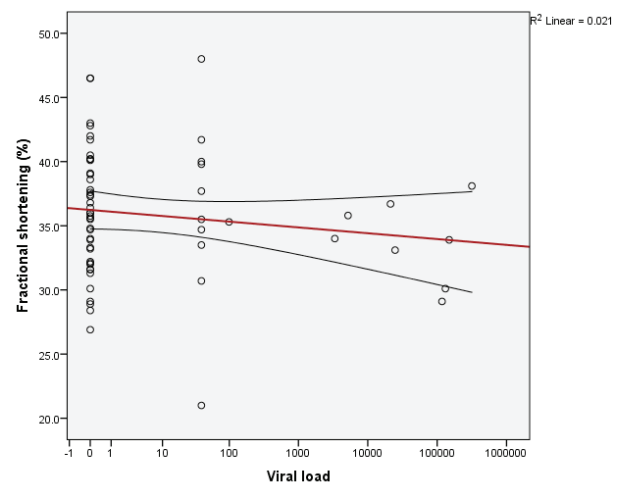
Tabel 2. Korelasi antara CD4, *viral load* dengan pemendekan fraksi

	Korelasi dengan pemendekan fraksi			Korelasi dengan fraksi ejeksi		
	r	95% CI	Nilai p	R	95% CI	Nilai p
CD4	0,192 ^a	-0,135-0,362	0,071	0,225 ^a	-0,135 – 0,362	0,042*
<i>Viral load</i>	-0,108 ^b	-0,372-0,124	0,205	-0,099 ^b	-0,372 – 0,124	0,226

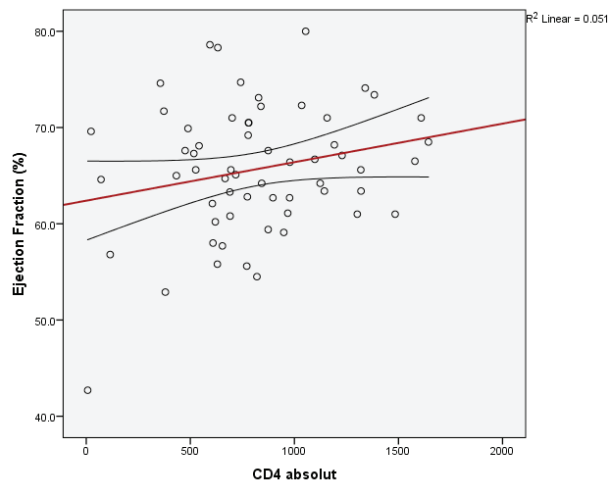
Keterangan: Analisis menggunakan korelasi ^apearson, ^brank Spearman, *signifikan



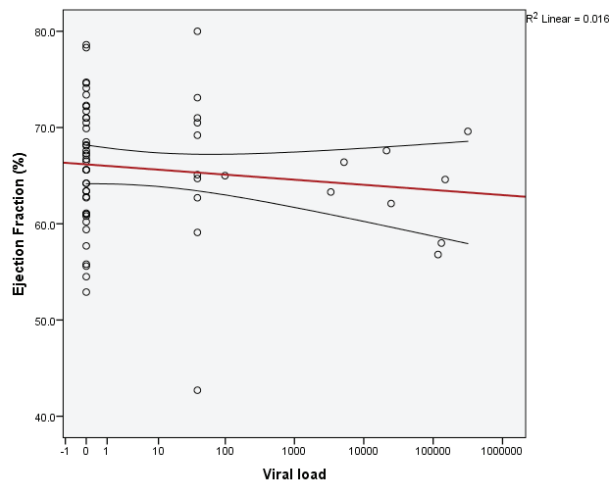
Gambar 1. Scatterplot CD4 dengan pemendekan fraksi



Gambar 2. Scatterplot *viral load* dengan pemendekan fraksi



Gambar 3. *Scatterplot* CD4 dengan fraksi ejeksi



Gambar 4. *Scatterplot viral load* dengan fraksi ejeksi

normal dan memiliki rentang 0 – 316214 *copies/mm*³. Nilai *viral load* sebagian besar (68,3%) *undetected*.

Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara CD4 dan *viral load* dengan pemendekan fraksi ($p > 0,05$) masing-masing memiliki koefisien korelasi sebesar 0,192 dan -0,108. Tabel 2 juga menunjukkan

bahwa terdapat korelasi positif lemah antara CD4 dengan fraksi ejeksi ($p < 0,05$), koefisien korelasi sebesar 0,225. Peneliti tidak menemukan korelasi antara *viral load* dengan fraksi ejeksi ($p > 0,05$), koefisien korelasi sebesar -0,099.

Pembahasan

Progresifitas penyakit akan bertambah seiring dengan peningkatan defisiensi imun (penurunan CD4), infeksi oportunistik, dan komplikasi lainnya yang berkaitan dengan HIV, terutama pada kondisi nilai CD4 di bawah 200/mm³. Pasien dengan kadar *viral load* sangat tinggi (di atas 100.000 *copies/ml*) akan mengalami penurunan sel CD4 lebih cepat. Nilai rata-rata CD4 dan *viral load* anak dengan HIV bervariasi pada beberapa penelitian. Salah satu contoh adalah Hsue¹⁷ yang menemukan nilai rata-rata CD4 420 sel/mm³ dan *viral load* 63% *undetected*. Reinsch¹⁸ menemukan nilai rata-rata CD4 509±301 sel/mm³, untuk *viral load* 66% *undetected*. Arodiwe dkk¹ mendapatkan nilai rata-rata CD4 504,6 ± 300,3 sel/mm³. Penelitian ini mendapatkan nilai rata-rata CD4 822 sel/mm³ ± 380 sel/mm³, dari 60 subjek hanya terdapat 10 (16,6%) subjek dengan nilai CD4 < 500/mm³ dan hanya 4 (6,6%) subjek dengan nilai CD4 < 200/mm³. Nilai CD4 pada penelitian ini lebih tinggi bila dibandingkan penelitian Hsue, Reinsch, dan Arodiwe. Nilai *viral load* pada penelitian ini sebagian besar (68,3%) *undetected*. Sementara untuk nilai *viral load* pada penelitian ini serupa dengan penelitian Hsue dan Reinsch.

Gangguan kardiovaskuler pada pasien HIV, salah satu di antaranya adalah kardiomiopati terkait HIV. Secara luas didefinisikan sebagai penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri atau dilatasi ventrikel kiri yang dibuktikan oleh pencitraan, dengan atau tanpa gejala gagal jantung. Temuan tersebut saat ini dianggap sebagai komplikasi jangka panjang utama dari infeksi HIV. Kardiomiopati terkait HIV kemungkinan penyebabnya multifaktorial. Penyebab-penyebab yang dipertimbangkan termasuk infeksi langsung miokardium oleh virus HIV dengan atau tanpa miokarditis, toksisitas dari obat yang digunakan untuk mengobati infeksi HIV, infeksi oportunistik, serta gangguan gizi. *Human immunodeficiency virus* dapat menyebabkan aktivasi imun sistemik yang tidak teratur yang menyebabkan peradangan kronis, mekanisme ini diduga berkontribusi terhadap kerusakan organ. Sel miosit janin manusia mampu melakukan fagositosis HIV melalui reseptor Fc spesifik meskipun tidak ada reseptor CD4. Infeksi HIV dalam sel interstitial jantung memainkan peran patogenik yang penting karena sel-sel yang terinfeksi ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan virus serta sel-sel penyaji antigen yang

kemudian melakukan mediasi peradangan. Sitokin proinflamasi, terutama IL dan TNF, telah terbukti memberikan efek inotropik negatif dan kemungkinan memainkan peran dalam kardiomiopati terkait HIV, khususnya gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri. Gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri dapat dinilai salah satunya melalui pemeriksaan *echocardiography*, parameter yang diukur adalah pemendekan fraksi dan fraksi ejeksi.^{1-4,19-22}

Nilai pemendekan fraksi dan fraksi ejeksi bervariasi pada beberapa penelitian, di antaranya adalah penelitian Hsue¹⁷ dengan nilai fraksi ejeksi 33-49%, Reinsch¹⁸ dengan nilai fraksi ejeksi 20-54%, Badal³ dengan nilai pemendekan fraksi 33,4±6,41% dan fraksi ejeksi 60,7±6,54%, serta Arodiwe dkk¹ dengan nilai pemendekan fraksi 31,6-35,3% dan fraksi ejeksi 45,3-53,3%. Nilai rata-rata pemendekan fraksi pada penelitian ini adalah 35,8%±5,0% serta fraksi ejeksi 65,7%±6,8%. Penelitian ini hanya menemukan 2 (3,3%) subjek dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri, dengan rincian 1 subjek memiliki nilai pemendekan fraksi 21% (<28%) dan ejeksi fraksi 42,7% (<45%) serta 1 subjek memiliki nilai pemendekan fraksi 26,9% (<28%). Hal ini menunjukkan fungsi sistolik ventrikel kiri pada penelitian ini hampir seluruhnya masih dalam batas normal. Nilai pemendekan fraksi pada penelitian ini sesuai dengan penelitian Badal³ dan Arodiwe dkk¹. Nilai rata-rata fraksi ejeksi pada penelitian ini lebih baik dibandingkan penelitian Hsue¹⁷, Reinsch¹⁸, dan Arodiwe dkk¹.

Hasil analisis tidak mendapatkan korelasi antara CD4 dan *viral load* dengan pemendekan fraksi. Hasil analisis juga tidak mendapatkan korelasi antara *viral load* dengan fraksi ejeksi, tetapi terdapat korelasi positif lemah antara CD4 dengan fraksi ejeksi, koefisien korelasi sebesar 0,225, artinya semakin tinggi CD4 maka akan semakin tinggi fraksi ejeksi. Kohort P²C² menemukan bahwa nilai CD4 yang lebih tinggi berhubungan dengan fungsi sistolik jantung yang lebih baik, hal ini sesuai dengan temuan penelitian ini. Analisis gabungan kohort AMP dan P²C² mendapatkan bahwa anak dengan CD4 <15% dan *viral load* >5000 *copies/ml* memiliki fungsi sistolik jantung yang lebih rendah secara signifikan. Hasil analisis pada penelitian ini mungkin dipengaruhi oleh status imunologis subjek penelitian yang relatif baik. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh subjek penelitian yang pengobatannya berjalan dengan baik (faktor kombinasi ART maupun kepatuhan minum

obat yang baik), tetapi faktor pengobatan subjek belum dimasukkan ke dalam analisis penelitian ini.^{4,6}

Keterbatasan penelitian ini, yaitu desain studi berupa potong lintang yang tidak dapat mencari hubungan sebab akibat, *echocardiography* hanya dilakukan satu kali per subjek sehingga tidak dapat menggambarkan perubahan fungsi jantung, belum dilakukan analisis efek dari perbedaan ART tiap individu, belum diperhitungkan faktor kepatuhan minum obat, serta penelitian ini belum melihat fungsi jantung secara keseluruhan. Sebuah studi oleh Lipshultz^{4,6} membandingkan antara subjek pada kohort *adolescent master protocol* (AMP) dan P²C². Pemendekan fraksi secara signifikan lebih rendah pada populasi kohort P²C². Hal ini menunjukkan fungsi jantung yang lebih buruk pada populasi kohort P²C² yang merupakan studi sebelum era HAART, sedangkan pada kohort AMP (studi yang dilakukan setelah era HAART) subjeknya memiliki kadar CD4 dan *viral load*, serta fungsi jantung yang lebih baik. Parameter penurunan pemendekan fraksi pada kohort P²C² merupakan prediktor mortalitas pasien, tetapi hal ini tidak berlaku setelah era HAART sehingga hal tersebut mendukung efek kardioprotektif dari HAART. Hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor, seperti status imunologis yang lebih baik pada era HAART, pertumbuhan somatik yang lebih normal, efek langsung HAART terhadap HIV pada intramiokardium, atau mekanisme lain yang belum diketahui. Hal ini menunjukkan bahwa karakteristik pengobatan yang diterima pasien, baik dari jenis obat maupun kepatuhan minum obat penting untuk diteliti.

Kohort AMP menemukan fungsi jantung yang baik dibandingkan kohort P²C², tetapi setelah lebih dari 10 tahun terapi, fungsi jantung cenderung mulai menurun, hal ini menunjukkan tetap diperlukannya pemantauan jantung berkala pada anak dengan HIV.

Kesimpulan

Peneliti menemukan korelasi positif lemah antara CD4 dengan fungsi sistolik ventrikel kiri, tetapi tidak terdapat korelasi antara *viral load* dengan fungsi sistolik ventrikel kiri. Hasil penelitian ini mungkin dipengaruhi oleh faktor lain yang belum dipertimbangkan, seperti faktor kepatuhan minum obat yang baik. Gangguan fungsi jantung merupakan temuan penting yang dapat ditemukan dengan bantuan pemeriksaan penunjang,

seperti *echocardiography* meski belum terdapat gejala klinis. Dengan demikian, pemantauan fungsi jantung secara berkala diperlukan pada anak dengan HIV.

Daftar pustaka

1. Arodiwe I, Ikefuna A, Obidike E, dkk. Left ventricular systolic function in Nigerian children infected with HIV/AIDS: a cross-sectional study. *CVJA* 2016;27:25-9.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Perkembangan HIV-AIDS & Infeksi Menular Seksual (IMS) Triwulan IV Tahun 2018. Jakarta: Kemkes RI; 2019.
3. Badal S, Gupta R, Kumar P, Sharma M, Chhajta D. Cardiac manifestations in HIV infected children. Are they under diagnosed. *HIV/AIDS Res Treat Open J* 2015;2:21-6.
4. Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD, dkk. Cardiac status of HIV infected children with long term combination of antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA Pediatrics* 2013;167:520-7.
5. Karen J. Human immunodeficiency virus and acquire immunodeficiency syndrome. Dalam: Kliegman R, Marcadante K J, and Behrman R.E, penyunting. *Nelson Essentials of Pediatric*. Edisi ke-15. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.h....
6. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, dkk. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: the prospective P²C² HIV multicentre study: pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted human immunodeficiency virus (P²C² HIV) study group. *Circulation* 2000;102:1542-8.
7. Nasonudin. HIV dan AIDS pendekatan biologi molekuler klinis dan sosial. Edisi ke-2. Surabaya: Airlangga University Press; 2013.
8. Singh P, Hemal A, Agarwal S, Kumar D. Cardiac manifestations in HIV infected children. *Indian J Pediatr* 2015;82:230-4.
9. Pongprot Y, Sittiwangkul R, Silvilairat S, Sirisanthana V. Cardiac manifestations in HIV-infected Thai children. *Ann Trop Paediatr* 2004;24:153-9.
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. [diunduh 28 Oktober 2020]. Didapat dari: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
11. Myung KP, Salamat M. Noninvasive imaging tools. Dalam: *Pediatric Cardiology for Practitioners*. Edisi ke-7. 2021.h. 65-6.
12. Remick J, Georgiopolou V, Marti C, dkk. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation* 2014;129:1781-9.
13. Seitz R. Human immunodeficiency virus (HIV). *Transfus Med Hemother* 2016;43:203-22.

14. Zimbabwe Go. Zimbabwe National HIV and AIDS Strategic Plan (ZNASP) 2006–2010. National AIDS Council Harare; 2006.
15. Alain B. Leucocyte typing: human leucocyte differentiation antigens detected by monoclonal antibodies: specification, classification, nomenclature. Berlin: Springer; 1984.
16. World Health Organization. WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [internet]. 2007. [diunduh Desember 2020]. Didapat dari: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.
17. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, dkk. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail* 2010;3:132-9.
18. Reinsch N, Kahlert P, Esser S, dkk. Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:176–84.
19. Lewis W. AIDS cardiomyopathy: physiological, molecular, and biochemical studies in the transgenic mouse. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:46-56.
20. Al-Naami G, Kiblawi F, Kest H, Hamdan A, Myridakis D. Cardiac mechanics in patients with human immunodeficiency virus: a study of systolic myocardial deformation in children and young adults. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1046-51.
21. Patel K, Van Dyke RB, Mittleman MA, Colan SD, Oleske JM, Seage GR, 3rd. The impact of HAART on cardiomyopathy among children and adolescents perinatally infected with HIV-1. *AIDS* 2012;26:2027-37.
22. Monsuez JJ, Escaut L, Teicher E, Charniot JC, Vittecoq D. Cytokines in HIV-associated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;120:150-7.