

Gambaran Fungsi Kognitif HIV Anak yang Telah Memperoleh Terapi Antiretrovirus

Herlina, Nia Kurniati, Titis Prawitasari, Soedjatmiko, Sri Rezeki Hadinegoro, Irawan Mangunatmadja, Darmawan B. Setyanto
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Pasien HIV anak berisiko tinggi mengalami gangguan neurokognitif akibat keterlibatan sistem saraf pusat (SSP). Pemberian antiretrovirus (ARV) menurunkan *viral load* di SSP sehingga mencegah penurunan fungsi kognitif.

Tujuan. Memberikan gambaran fungsi kognitif pasien HIV anak dalam terapi ARV.

Metode. Studi potong lintang dilakukan terhadap pasien HIV anak berusia 5-15 tahun. Penilaian kognitif dilakukan dengan instrumen *Wechsler intelligence scale for children IV* (WISC IV) dilanjutkan dengan pemeriksaan elektroensefalografi untuk membuktikan kerusakan akibat keterlibatan SSP pada infeksi HIV.

Hasil. Sembilan puluh pasien HIV anak (median usia 9 tahun) telah memperoleh ARV selama 1-124 bulan dengan median 69 bulan. Hasil rerata *verbal performance*, dan *full-scale IQ* (FSIQ) berturut-turut adalah 88,66 (SB 15,69), 85,30 (SB 15,35), dan 85,73 (SB 15,61). Dua puluh tiga (25,6%) subjek memiliki *verbal IQ* abnormal, 34 (37,8%) *performance scale* abnormal, dan 32 (35,6%) FSIQ abnormal. Hasil EEG abnormal didapatkan pada 22 subjek (22,4%) dan tidak memiliki hubungan dengan stadium klinis, usia dan lama pemberian ARV, serta *viral load*. Stadium HIV menunjukkan hubungan bermakna dengan komponen *verbal scale IQ* dan FSIQ ($p=0,042$ dan $p=0,044$). Hasil IQ tidak memiliki hubungan dengan usia pemberian ARV, lama pemberian ARV, dan *viral load*.

Kesimpulan. Pasien HIV anak yang telah mendapat terapi ARV selama 1-124 bulan memiliki rerata IQ abnormal pada *verbal performance*, dan FSIQ. Namun, jika dinyatakan dalam bentuk kategori, lebih dari 50% subjek memiliki IQ normal pada ketiga skala WISC. **Sari Pediatri** 2016;18(2):100-5

Kata kunci: pasien HIV anak, gangguan kognitif, ARV

Profile of Cognitive Functions of HIV-Infected Children on Antiretroviral Therapy

Herlina, Nia Kurniati, Titis Prawitasari, Soedjatmiko, Sri Rezeki Hadinegoro, Irawan Mangunatmadja, Darmawan B Setyanto

Background. Children with HIV infection have a high risk for developing neurocognitive impairment because of central nervous system (CNS) involvement. Prevalence of cognitive impairment is reported between 8%-62%. Decreasing the viral load through antiretroviral therapy (ARV) would prevent the decrease of cognitive function.

Objective. To describe cognitive function among HIV-infected children on ARV treatment.

Methods. We conducted cross sectional study of HIV-infected children aged 5-15 years. Wechsler intelligence scale for children IV (WISC-IV) was used for assessing cognitive function followed by electroencephalograph examination to confirm the abnormalities caused by CNS involvement of HIV infection.

Results. Ninety HIV-infected children with median age of 9 years had received ARV for median of 69 months. The mean (SD) of verbal, performance, and full scale IQ were 88,66 +(15,69), 85,30 (15,35), and 85,73 (15,61) respectively. Twenty three subjects (25,6%) had abnormal verbal IQ, 34 subjects (62,2%) had abnormal performance scale, and 32 subjects (35,6%) had abnormal FSIQ. Twenty two children (22,4%) showed EEG abnormality which did not correlated to clinical stage, onset and duration of ARV, and viral load. Clinical stage of HIV showed significant association with verbal scale IQ and FSIQ ($p=0,042$ and $p=0,044$). IQ test did not have association with onset, duration of ARV, and viral load.

Conclusion. HIV-infected children on ARV therapy for 1-124 months have abnormal mean IQ in verbal, performance and FSIQ, but based on categorical IQ scale, most (more than 50%) subjects have normal IQ for all three WISC scales.

Sari Pediatri 2016;18(2):100-5

Keyword: HIV-infected children, cognitive impairment, ARV

Alamat korespondensi: Dr. Herlina. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. E-mail: Linastria84@gmail.com

Kasus infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) semakin meningkat di seluruh dunia dalam beberapa waktu terakhir.¹ Menurut laporan *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) pada akhir tahun 2013 terdapat 3,2 juta anak yang terdiagnosis HIV di seluruh dunia.² Data statistik Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan jumlah kasus HIV hingga akhir tahun 2014 di Indonesia adalah 150.296 kasus HIV dan 55.799 kasus *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS).³

Anak dengan infeksi HIV dapat mengalami defisit neurokognitif dalam perkembangan penyakit akibat keterlibatan sistem saraf pusat (SSP), yang dikenal dengan istilah neuro-AIDS, dengan angka prevalensi bervariasi antara 8%-62%.⁴ Penelitian oleh Puthanakit dkk⁵ mengenai evaluasi fungsi kognitif pasien HIV anak usia sekolah dengan instrumen WISC menunjukkan hasil pada kelompok HIV nilai rerata *full-scale intelligence quotient* (FSIQ) adalah 79 (*borderline*).

Pemberian terapi ARV dalam tata laksana HIV dilaporkan telah menurunkan angka mortalitas infeksi HIV dan gangguan neurologis yang diakibatkan oleh proses infeksi HIV ke SSP.^{6,7} Selain penelitian mengenai keterlibatan SSP dengan menggunakan serangkaian instrumen neuropsikologi, para ahli telah mencoba melakukan penelitian untuk membuktikan adanya keterlibatan SSP dengan pemeriksaan pencitraan dan elektroensefalografi. Hasil penelitian oleh Harrison dkk⁸ menunjukkan gambaran MRI/MRS abnormal pada 40,7% kasus HIV anak dan gambaran EEG abnormal pada 25,4% kasus dengan keterlibatan SSP.

Sampai saat ini belum didapatkan laporan mengenai gambaran kognitif pasien HIV anak yang telah memperoleh ARV serta hubungan antara usia mulai dan lama pemberian ARV, stadium klinis, kadar *viral load* terhadap fungsi kognitif, dan bukti kerusakan biologi di SSP yang dinilai dengan pemeriksaan EEG. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai masalah ini. Hal tersebut perlu dilakukan dalam rangka meningkatkan pelayanan terhadap pasien HIV anak terutama mengkhhususkan dalam evaluasi kognitif yang akan memengaruhi kualitas hidup pasien HIV anak.

Metode

Penelitian potong lintang dilakukan untuk mengetahui gambaran kognitif pasien HIV anak yang telah memperoleh ARV di Poliklinik Alergi dan Imunologi Anak RSCM. Waktu penelitian dimulai sejak tanggal 1 April 2015 sampai 30 Mei 2015. Kriteria penerimaan adalah pasien HIV anak usia 5-15 tahun yang telah memperoleh ARV dan orangtua telah menandatangani lembar *informed consent*. Kriteria penolakan apabila pasien menderita palsy serebral, retardasi mental, gangguan perkembangan lainnya yang telah ada sebelum terdiagnosis HIV, gizi buruk, infeksi oportunistik berat atau sedang berlangsung.

Setiap pasien HIV anak yang telah memperoleh ARV dan berobat secara rutin ke Poli Alergi dan Imunologi Anak RSCM dilakukan pengambilan data karakteristik subjek yang diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, serta data CD₄ dan *viral load* yang diperoleh dari rekam medis. Setelah subjek dan orangtua menandatangani *informed consent*, pasien menjalani pemeriksaan tes IQ dengan instrumen WISC oleh tim psikolog Lembaga Psikologi Terapan (LPT) FKUI-RSCM. Tes IQ berlangsung selama 45-60 menit dan pelaksanaan tes IQ tidak lebih dari jam 13.00 yang merupakan waktu optimal anak untuk menjalani pemeriksaan tes IQ. Selanjutnya, pasien menjalani pemeriksaan rekam gelombang otak (EEG) di Poli Neurologi Anak RSCM.

Hasil tes IQ dinyatakan dalam bentuk skor yang terbagi menjadi 3 skala, yaitu *verbal*, *performance*, dan *full-scale* (FSIQ). Skor IQ akan dikonversikan dalam bentuk kategori mulai dari IQ sangat rendah hingga superior. Kategori IQ rata-rata rendah hingga superior (IQ 80-129) dimasukkan dalam kelompok IQ normal, sedangkan kategori IQ mulai dari *borderline* hingga sangat rendah (IQ <79) dimasukkan dalam kelompok IQ abnormal. Interpretasi EEG dilakukan oleh ahli neurologi anak, hasil dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok EEG normal dan kelompok EEG abnormal.

Data penelitian disajikan dalam bentuk narasi dan tabel serta diolah dengan program *statistical package for social science* (SPSS) versi 21. Hubungan antara stadium klinis HIV, usia mulai pemberian dan lama pemberian ARV, serta *viral load* terhadap hasil IQ dianalisis dengan menggunakan uji Kai kuadrat dan uji Fisher. Semua hasil uji tersebut secara statistik dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil

Selama waktu penelitian didapatkan 90 pasien HIV anak yang telah memperoleh ARV di Poli Alergi dan Imunologi Anak FKUI RSCM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek penelitian secara lengkap tertera pada Tabel 1.

Didapatkan hasil rerata skor IQ rendah baik pada *verbal scale* (88,66), *performance scale* (85,30), dan *full-scale IQ* (85,73). Namun, jika hasil IQ tersebut dinilai dalam skala kategori, sebagian besar subjek dalam penelitian memiliki hasil IQ termasuk dalam kategori rata-rata, *verbal scale* 42,2%, *performance scale* 34,4%, dan *full-scale* 38,9%. Gambaran EEG abnormal didapatkan pada 68 subjek (75,6%).

Analisis selanjutnya dilakukan untuk mengetahui hubungan antara stadium klinis HIV, usia mulai dan lama pemberian ARV, serta *viral load* terhadap hasil IQ. Hasil uji kai kuadrat dan uji Fisher dilakukan pada ketiga skala WISC. Stadium klinis HIV memiliki hubungan bermakna dengan hasil *verbal scale* IQ dan FSIQ dengan nilai p masing-masing berturut-turut 0,042 (OR 2,558, IK95% 1,021-6,049) dan 0,044 (OR 2,511, IK95% 1,016-6,209). Usia mulai ARV, lama pemberian ARV, dan *viral load* tidak memiliki hubungan bermakna dengan hasil IQ baik *verbal*, *performance* maupun FSIQ. Hasil analisis tersebut tertera pada Tabel 2. Berdasarkan hasil analisis bivariat, hanya stadium klinis yang memiliki nilai $p < 0,250$,

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	n (%)	Median (min-maks)
Jenis kelamin		
Laki-laki	42 (46,7)	
Perempuan	48 (53,3)	
Usia (tahun)		9 (5-15)
Stadium HIV		
Ringan	29 (32)	
Berat	61 (68)	
Usia terdiagnosis (bulan)		24 (4-108)
Terapi ARV		
Lama pemberian ARV		69 (1 – 124)
Usia saat dimulai ARV		30 (7 – 108)
Pengasuh pasien		
Orangtua kandung	36 (40,0)	
Kakek/nenek/tante	50 (55,6)	
Yayasan/panti asuhan	4 (4,4)	
Status gizi		
Normal	55 (61,1)	
Abnormal	35 (38,9)	
Lingkar kepala		
Mikrosefal	4 (4,4)	
Normosefal	86 (95,6)	
Kadar CD4 (1017,5 (15-3693)
<i>Viral load</i> * (n=60, kopi/mL)		
>5000	16 (17,8)	
<5000	44 (48,9)	

Tabel 2. Hubungan hasil IQ (*verbal*, *performance*, dan *full-scale IQ*) dengan usia mulai pemberian ARV, stadium klinis, lama pemberian ARV, dan *viral load*

Variabel	Hasil IQ						Nilai p		
	<i>Verbal scale</i>		<i>Performance scale</i>		FSIQ		p <i>verbal scal</i>	p <i>perfor-mance scale</i>	p <i>full-scale scale</i>
	Abnormal (n%)	Normal (n%)	Abnormal (n%)	Normal (n%)	Abnormal (n%)	Normal (n%)			
Usia mulai ARV (bulan)									
>36	26 (56,1)	31 (73,8)	17 (41,5)	24 (58,5)	16 (39)	25 (61)	0,685*	0,509*	0,663*
<36	22 (44,9)	36 (75)	17 (34,7)	32 (65,3)	16 (32,7)	33 (67,3)			
Lama ARV (bulan)									
<12	0 (0)	3 (100)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	0,302^	1^	1^
>12	23 (26,4)	64 (73,6)	33 (37,9)	54 (62,1)	33 (37,9)	54 (62,1)			
Stadium									
Ringan	10 (34,5)	19 (65,5)	14 (48,3)	15 (51,7)	12 (41,4)	17 (58,6)	0,042*	0,085*	0,044*
Berat	35 (37,4)	26 (42,6)	41 (67,2)	20 (32,8)	39 (63,9)	22 (36,1)			
<i>Viral load</i> (n=60,kopi/mL)									
>5000	6 (37,5)	10 (62,5)	9 (56)	7 (44)	7 (44)	9 (56)	0,253*	0,167*	0,392*
<5000	10 (23)	34 (73)	16 (36)	28 (64)	14 (32)	30 (68)			

Tabel 3. Hubungan antara gambaran EEG dengan stadium klinis, usia mulai pemberian ARV, lama pemberian ARV, dan *viral load*

Variabel	Hasil EEG		p	Rasio Odd (IK 95%)
	Abnormal n (%)	Normal n (%)		
Usia mulai ARV (bulan)				
≥36	33 (80)	8 (20)	0,319*	1,650 (0,613-4,442)
<36	35 (71)	14 (29)		
Lama ARV (bulan)				
≤12	3 (100)	0 (0)	0,316^	1,338 (1,184-1,513)
>12	65 (75)	22 (25)		
Stadium				
ringan	7 (24)	22 (76)	0,963*	1,025 (0,366-2,874)
berat	15 (25)	46 (75)		
<i>viral load</i> (n=60,kopi/mL)				
≥5000	11 (68,8)	5 (31,2)	0,628*	0,733 (0,208-2,581)
<5000	33 (75)	11 (25)		

Tabel 4. Hubungan hasil IQ abnormal dengan gambaran EEG

EEG	Hasil IQ abnormal, n(%)		
	<i>verbal</i>	<i>performance</i>	<i>full-scale</i>
Abnormal	17 (25)	26 (38,2)	24 (35,3)
Normal	6 (27,3)	8 (36,4)	8 (36,4)
Nilai p	0,638	0,875	0,222

namun berdasarkan penelitian oleh Reger dkk⁹ lama pemberian ARV dan nilai *viral load* seharusnya memiliki korelasi dengan gangguan fungsi kognitif dalam hal ini hasil IQ, sehingga ketiga faktor tersebut dimasukkan dalam analisis multivariat. Namun demikian, hasil analisis multivariat tersebut tidak bermakna.

Hasil analisis bivariat tidak menunjukkan hubungan bermakna antara stadium klinis, usia mulai ARV, lama pemberian ARV dan *viral load* dengan gambaran EEG pasien HIV anak yang telah memperoleh ARV. Berdasarkan uji Kai kuadrat, tidak terdapat hubungan antara hasil IQ dengan gambaran EEG (nilai p=1,000) meskipun secara proporsi didapatkan hasil IQ yang abnormal lebih banyak pada kelompok gambaran EEG abnormal.

Pembahasan

Fungsi kognitif yang buruk pasien HIV anak usia sekolah dapat dijelaskan dengan beberapa alasan.

Pertama, infeksi HIV memiliki dampak langsung dalam proses perkembangan anak dalam beberapa tahun pertama kehidupan yang merupakan perkembangan pesat otak. Alasan kedua, efek tidak langsung berupa infeksi berulang atau infeksi oportunistik.¹⁰ Pada penelitian ini, rerata skor IQ memiliki nilai rendah di semua skala (*verbal*, *performance*, dan *full-scale*) dengan rerata terendah pada *full-scale* IQ. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Puthanakit dkk⁵ yang menunjukkan fungsi kognitif yang rendah pada pasien HIV anak.

Hasil analisis bivariat menunjukkan hubungan antara stadium klinis dengan hasil IQ terhadap *verbal scale* dan *full-scale*. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Anand¹¹ yang menyatakan bahwa hasil IQ terutama komponen verbal akan menurun sesuai dengan tahapan penyakit. Kategori HIV stadium berat diketahui akan mengalami gejala dan infeksi oportunistik yang lebih berat dibandingkan HIV stadium ringan.¹² Hal tersebut dapat menjelaskan gangguan kognitif akan lebih berat terlihat pada pasien HIV anak dengan stadium klinis berat.

Hasil analisis bivariat menilai tidak ada hubungan usia mulai ARV dengan hasil IQ. Kemungkinan disebabkan faktor perancu seperti faktor genetik dan faktor lingkungan yang merupakan faktor penting dalam menentukan kognitif seorang anak.¹³ Secara analisis statistik faktor usia mulai ARV tidak memiliki sebaran yang normal. Median lama pemberian ARV adalah 69 bulan. Tidak didapatkan hubungan antara lama pemberian ARV dengan hasil IQ yang diperoleh di tiga skala WISC (*verbal, performance, dan full-scale*). Perlu diperhatikan bahwa lama pemberian ARV tidak akan memberikan pengaruh terhadap hasil IQ terutama jika diberikan setelah periode perkembangan kognitif terpesat telah terlewati.

Tidak terdapat hubungan nilai *viral load* dengan hasil IQ baik pada komponen *verbal, performance* maupun *full-scale* IQ. Penelitian kami menunjukkan hasil yang sama dengan laporan oleh Ellis dkk¹⁴ bahwa tidak terdapat hubungan antara nilai *viral load* (RNA HIV) dengan performa neurokognitif. Pasien dengan nilai *viral load* yang tinggi memiliki kadar monosit terinfeksi pada SSP yang juga tinggi sehingga dapat memperburuk fungsi kognitif.¹⁴

Proporsi hasil pemeriksaan EEG abnormal didapatkan 22,4% subjek. Gambaran abnormal terjadi karena aktivitas gelombang otak meningkat pada pasien HIV dibandingkan kelompok kontrol. Namun, hasil analisis bivariat antara gambaran EEG dan stadium klinis, usia mulai dan lama pemberian ARV tidak menunjukkan hubungan. Di samping itu, tidak ada hubungan nilai *viral load* dengan gambaran EEG. Hasil tersebut berbeda dengan Polich dkk¹⁵ yang melaporkan bahwa terdapat hubungan antara gelombang abnormal pada EEG dengan peningkatan kadar *viral load* pasien HIV.

Kesimpulan penelitian kami, pasien HIV anak dalam terapi ARV memiliki rerata skor IQ yang rendah di semua skala WISC, tetapi skala verbal, *performance*, dan FSIQ sebagian besar subjek masih termasuk kategori IQ normal. Hanya skala verbal dan FSIQ yang memiliki hubungan dengan stadium klinis HIV. Proporsi gambaran EEG abnormal didapatkan pada 22,4% subjek dan tidak memiliki hubungan dengan stadium klinis, usia mulai dan lama pemberian ARV serta nilai *viral load*.

Daftar pustaka

1. Kurniati N. Infeksi HIV pada anak. 2010. Diakses tanggal 2 Januari 2014. Diunduh dari: <http://www.pokdisusaid.wordpress.com>.
2. UNAIDS. Progress global report 2014. 2015. Diakses tanggal 29 Juni 2015. Diunduh dari: <http://unaids.org/en/resources/campaign.globalreport/com>.
3. Kemenkes RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Diakses tanggal 29 Juni 2015. Diunduh dari: www.spiritia.or.id/Stats/StatCurr.php/.
4. Bruck I, Tahan TT, Rodrigues C, Terezinha L, Antoniuk SA, Rodrigues M, dkk. Developmental milestones vertically HIV infected and seroverters children. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:691-5.
5. Puthanakit T, Aurpibul L, Louthrenoo O, Tapanya P, Nadsasarn R, Insee-ard S, dkk. Poor cognitive functioning of school-aged children in Thailand with perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:141-6.
6. Koekkoek S, Eggermont L, De Sonnevile L, Jupimai T, Wicharuk S, Apateerapong W, dkk. Effects of highly active antiretroviral therapy (HAART) on psychomotor performance in children with HIV disease. *J Neurol* 2006;253:1615-24.
7. Brouwers P, Moss H, Wolters P, Eddy J, Balis F, Poplack DG, dkk. Effect of continuous-infusion zidovudine therapy on neuropsychologic functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990;117:980-5.
8. Harrison MJ, Newman SP, Hall-Craggs M, Fowler CJ, Miller R, Kendall BE, dkk. Evidence of CNS impairment in HIV infection: clinical, neuropsychological, EEG, and MRI/MRS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:301-7.
9. Reger M, Martin DJ, Cole SL, Strauss G. The relationship between plasma viral load and neuropsychological functioning in HIV-1 infection. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20:137-43.
10. Burn S, Hernandez-Reif M, Jessee P. A review of pediatric HIV effects on neurocognitive development. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2008;31:107-21.
11. Anand P, Springer S, Copenhaver MM, Altice FL. Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship. *AIDS Behav* 2010;14:1213-26.
12. Suyoko D, Yennita Sari D. Gambaran klinis dan diagnosis HIV pada bayi dan anak. Dalam: Akib A, Munasir Z, Windiastuti E, Endryarni B, Muktiarti D, penyunting. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak IV. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM; 2009.h.29-43.
13. Plomin R, Spinath FM. Intelligence: genetics, genes, and genomics. *J Pers Soc Psychol* 2004;86:112-29.

14. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev* 2009;19:144-51.
15. Polich J, Ilan A, Poceta JS, Mitler MM, Darko DF. Neuroelectric assessment of HIV: EEG, ERP, and viral load. *Int J Psychophysiol* 2000;38:97-108.