

PERBEDAAN RERATA LIMFOSIT CD4 PADA PENDERITA HIV DENGAN DAN TANPA GANGGUAN MEMORI VERBAL

DIFFERENCES IN MEAN CD4 LYMPHOCYTES OF HIV PATIENTS WITH AND WITHOUT VERBAL MEMORY IMPAIRMENT

Ketut Widyastuti,* Ni Made Susilawathi,** I Made Susila Utama,*** Anak Agung Ayu Putri Laksmidewi**

ABSTRACT

Introduction: Neurocognitive complications in Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients are approximately 51% with the most cognitive domains impaired is memory (63%). Verbal memory impairment in patients with HIV is still found active antiretroviral therapy (ARV) that it can increase the levels of lymphocytes cluster of differentiation 4 (CD4) has widely used. Immune suppression shown in CD4 level is a strong determinant for cognitive impairment.

Aims: To evaluate the differences in mean CD4 lymphocytes on HIV patients with and without verbal memory impairment.

Methods: This is an analytic observational cross sectional study on HIV patients of VCT outpatient clinic at Sanglah Hospital, Denpasar, during June until August 2016. The subjects were divided into 2 groups based on Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) as HIV patients with and without verbal memory impairment. Blood serum were taken to check the CD4 and MoCA-Ina was done to examine the cognitive impairment. Bivariate analysis using unpaired t test with significance level of $p < 0.05$.

Results: There were 42 subjects, 21 for each group, mostly male between 17-34 years old. The mean number of CD4 lymphocytes were statistically significant between groups of HIV patients with and without impaired verbal memory on learning, immediate recall, delayed recall and recognition process. CD4 lymphocytes of HIV patients with verbal memory impairment lower than HIV patients without verbal memory impairment.

Discussion: There were significant difference of mean of CD4 lymphocytes between subject with and without verbal memory impairment. Subject with verbal memory impairment have lower CD4 level.

Keywords: CD4 lymphocytes, memory impairment, Rey Auditory-Verbal Learning Test

ABSTRAK

Pendahuluan: Komplikasi neurokognitif pada penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) didapatkan sebesar 51% dengan domain kognitif yang paling sering terganggu adalah memori (63%). Gangguan memori verbal pada penderita HIV tetap ditemukan meskipun sudah digunakan terapi *antiretroviral* (ARV) untuk meningkatkan kadar limfosit *cluster of differentiation 4* (CD4). Beratnya supresi imun yang dilihat dari rendahnya angka limfosit CD4 merupakan determinan kuat terjadinya penurunan fungsi kognitif.

Tujuan: Mengetahui perbedaan rerata angka limfosit CD4 pada penderita HIV dengan dan tanpa gangguan memori verbal.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan metode potong lintang terhadap penderita HIV yang rawat jalan di Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP Sanglah, Denpasar, periode Juni hingga Agustus 2016. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan hasil pemeriksaan *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) yaitu subjek dengan dan tanpa gangguan memori verbal. Dilakukan pemeriksaan kadar CD4 serum dan penilaian gangguan kognitif menggunakan MoCa-Ina. Analisis bivariat menggunakan uji t tidak berpasangan dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: Didapatkan 42 subjek yang masing-masing terdiri dari 21 subjek pada kedua kelompok, mayoritas laki-laki berusia 17-34 tahun. Terdapat perbedaan rerata angka limfosit CD4 yang bermakna antara subjek yang mengalami gangguan memori verbal dan yang tidak mengalami gangguan memori verbal pada berbagai proses memori, antara lain *learning*, *immediate recall*, *delayed recall*, dan *recognition*. Limfosit CD4 subjek dengan gangguan memori verbal juga lebih rendah dibandingkan yang tanpa gangguan memori verbal.

Diskusi: Terdapat perbedaan rerata angka limfosit CD4 yang bermakna antara subjek yang mengalami gangguan memori verbal dan yang tidak mengalami gangguan. Kadar CD4 subjek dengan gangguan memori verbal lebih rendah dibandingkan yang tanpa gangguan memori verbal.

Kata kunci: Limfosit CD4, gangguan memori, *Rey Auditory-Verbal Learning Test*

*Program Studi Doktoral Ilmu Kedokteran FK Universitas Udayana, Denpasar; **Bagian Neurologi FK Universitas Udayana RSUP Sanglah, Denpasar; ***Bagian Penyakit Dalam FK Universitas Udayana RSUP Sanglah, Denpasar. **Korespondensi:** kt_widyastuti@unud.ac.id.

PENDAHULUAN

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) telah menjadi epidemi di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Departemen Kesehatan RI melaporkan secara kumulatif jumlah kasus HIV hingga September 2014 sebanyak 150.296 kasus. Kasus HIV terjadi paling banyak pada kelompok usia produktif (25-49 tahun) dan Bali menempati urutan kelima dengan jumlah 9.637 kasus.¹ Komplikasi neurologi pada penderita HIV berupa gangguan neurokognitif yang disebut dengan *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND). Skrining HAND pada penderita HIV yang sudah mendapat terapi antiretroviral (ARV) menyatakan bahwa prevalensi HAND sebesar 15-55%.² Studi potong lintang yang dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta menggunakan tes neuropsikologi *Montreal Cognitive Assessment* versi bahasa Indonesia (MoCA-Ina) mendapatkan prevalensi HAND sebesar 51% dengan domain kognitif yang paling banyak dipengaruhi adalah memori (63%).³

Gangguan memori verbal tetap ditemukan pada penderita HIV meskipun pada era penggunaan ARV yang dapat meningkatkan kadar limfosit *cluster of differentiation* (CD) 4. Sekitar 30-50% penderita HIV menunjukkan gangguan atensi/memori kerja, kemampuan motorik, memori episodik, dan fungsi eksekutif akibat adanya kerusakan pada jalur frontostriatal. Studi pra-ARV menyatakan adanya hubungan signifikan antara gangguan memori dengan rendahnya angka limfosit CD4.⁴ Gangguan memori pada penderita HIV memberi dampak utama bagi ketidakmampuan bekerja, ketergantungan dalam menjalankan aktivitas sehari-hari, dan rendahnya kepatuhan terhadap pengobatan ARV.⁵

Penelitian kasus kontrol untuk menilai hubungan memori verbal dan non-verbal dengan angka CD4 pada penderita HIV mendapatkan bahwa angka limfosit CD4 <200sel/ μ L dan limfosit CD4 200-499sel/ μ L secara signifikan mengalami gangguan memori dibandingkan subjek dengan limfosit CD4 >500sel/ μ L.⁶ Penelitian lainnya terhadap penderita HIV positif dengan riwayat pemakaian zat mendapatkan bahwa pada kondisi imunodefisiensi

berat yang ditandai dengan rendahnya angka limfosit (CD4<200sel/ μ L) berisiko mengalami gangguan kognitif pada domain kemampuan atensi, memori visual, dan memori verbal.⁷ Beratnya supresi imun yang dilihat dari rendahnya angka limfosit CD4 merupakan determinan kuat terjadinya penurunan fungsi kognitif. Widyastuti dkk juga menyatakan bahwa penderita HIV dengan gangguan kognitif memiliki angka limfosit CD4 *nadir* dan limfosit CD4 *current* yang lebih rendah dibandingkan tanpa gangguan kognitif.⁸

Penilaian gangguan memori verbal dapat menggunakan pemeriksaan *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), suatu tes auditorik terhadap *verbal learning* dan memori melalui pengukuran kemampuan *encoding*, konsolidasi, *storage*, dan *retrieval* terhadap informasi yang diperoleh secara verbal. Tes ini sudah divalidasi dalam bahasa Indonesia, berupa 5 *trial learning* dari daftar 15 kata-kata (A1-A5), dilanjutkan dengan daftar *distractor* (B1), *trial immediate recall* (IR), *delayed recall* (DR), dan *recognition* (Rec). RAVLT IR digunakan untuk menilai memori kerja (*working memory*), yaitu kemampuan mengingat jangka pendek yang didapat dalam beberapa detik hingga menit.⁹ Chang dkk menyatakan domain kognitif utama yang paling dipengaruhi pada HAND adalah atensi dan memori kerja baik yang berasal dari input visual maupun verbal. Adapun gangguan pada memori kerja akan memengaruhi domain kognitif lainnya.⁵

TUJUAN

Mengetahui adanya perbedaan rerata limfosit CD4 pada penderita HIV dengan dan tanpa gangguan memori verbal.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan metode potong lintang terhadap penderita HIV yang berobat ke poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP Sanglah, Denpasar. Subjek dipilih yang berusia 17-50 tahun secara konsekutif pada bulan Juni hingga Agustus 2016. Kriteria eksklusi adalah subjek dengan riwayat gangguan neurologis (stroke, kejang, trauma kepala, tumor intrakranial atau Parkinson) sebelumnya,

memiliki faktor risiko gangguan kognitif (hipertensi, diabetes melitus, kelainan jantung, dan dislipidemia), memiliki gangguan psikiatri dengan terapi obat-obat antipsikotik, dan penderita HIV yang tidak mampu melakukan fungsi sehari-hari secara independen. Pengambilan data dilakukan dengan wawancara terstruktur menggunakan kuesioner dan pemeriksaan kadar limfosit CD4 serum. Penilaian gangguan kognitif menggunakan MoCA-Ina, subjek dinyatakan mengalami gangguan jika skor ≤ 26 .

Subjek dikelompokkan berdasarkan ada tidaknya gangguan memori verbal menggunakan RAVLT IR. Pemeriksaan RAVLT adalah subjek dibacakan daftar 15 kata-kata (daftar A) dengan jelas dalam kecepatan 1 kata per detik. Lalu subjek diminta mengikuti semua kata yang mampu diingat. Proses ini diulang sebanyak 5 kali (*trial* 1-5) tanpa ada jeda di antara *trial* tersebut. Pemeriksa kemudian membacakan *distractor* (daftar B) terdiri dari 15 kata-kata yang berbeda dan subjek diberikan satu kali kesempatan *recall*. Segera setelah tugas *distractor*, subjek diminta untuk mengingat kembali sebanyak mungkin kata-kata dari daftar A (*trial* 6) yang merupakan pemeriksaan *immediate recall* (IR). Sementara pemeriksaan *delayed recall* (*trial* 7) dengan meminta pasien untuk mengingat sebanyak mungkin kata-kata dari daftar awal setelah periode waktu 30 menit. *Delayed recognition* (*trial* 8) dinilai dengan meminta konfirmasi dari subjek apakah kata-kata yang dibacakan pemeriksa ada atau tidak ada pada daftar awal setelah diberikan jeda selama 30 menit.⁹ Analisis statistik bivariat menggunakan uji t tidak berpasangan dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian dilakukan terhadap 42 subjek yang terdiri dari 21 penderita HIV dengan gangguan memori verbal dan 21 penderita HIV tanpa gangguan memori verbal (Tabel 1). Rerata usia subjek dengan gangguan memori verbal 33,14 \pm 7,69 tahun, terutama pada kelompok usia 17-34 tahun (61,9%). Subjek yang tidak mengalami gangguan memori verbal memiliki rerata usia 34 \pm 7,58 tahun, juga lebih banyak pada kelompok usia 17-34 tahun (57,1%). Mayoritas subjek lebih banyak laki-laki, baik pada kelompok dengan gangguan memori verbal (52,4%) maupun

yang tanpa gangguan (62%). Demikian pula subjek penelitian ini berpendidikan <9 tahun, baik pada kelompok dengan gangguan memori verbal (66,7%) maupun tanpa gangguan (71,4%).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian (n=42)

Variabel	Gangguan Memori Verbal		p
	Ya (n=21) n (%)	Tidak (n=21) n (%)	
Umur (tahun)	33,14 \pm 7,69	34,00 \pm 7,58	
Rerata angka CD4 (sel/μL)	171,59 \pm 125,99	257,00 \pm 105,99	
Kelompok umur			
• 17-34 tahun	13 (61,9)	12 (57,1)	0,753
• 35-50 tahun	8 (38,1)	9 (42,9)	
Jenis kelamin			
• Laki-laki	11 (52,4)	13 (61,9)	0,533
• Perempuan	10 (47,6)	8 (38,1)	
Lama pendidikan			
• ≤ 9 tahun	14 (66,7)	15 (71,4)	0,739
• > 9 tahun	7 (33,3)	6 (28,6)	
Angka CD4 (sel/μL)			
• ≤ 200	17 (81,0)	5 (23,8)	0,000
• > 200	4 (19,0)	16 (76,2)	
Terapi ARV			
• Ya	18 (85,7)	20 (95,2)	0,293
• Tidak	3 (14,3)	1 (4,8)	
Lama terapi ARV			
• ≤ 1 tahun	20 (95,2)	18 (85,7)	0,293
• > 1 tahun	1 (4,8)	3 (14,3)	
MoCA-Ina			
• Terganggu (≤ 26)	14 (66,7)	1 (4,8)	0,000
• Tidak Terganggu (> 26)	7 (33,3)	20 (88,5)	

RAVLT IR: *Rey Auditory Verbal Learning Test-Immediate Recall*; ARV: antiretroviral; MoCA-Ina: *Montreal Cognitive Assessment* versi bahasa Indonesia.

Sebagian besar subjek dengan gangguan memori verbal memiliki kadar limfosit CD4 <200sel/ μ L (81%), yaitu dengan rerata 171,59 \pm 126sel/ μ L. Sementara mayoritas (76,2%) subjek tanpa gangguan memori verbal memiliki kadar limfosit CD4 >200sel/ μ L, yaitu rerata 257 \pm 106sel/ μ L. Kedua kelompok subjek mendapat terapi ARV dengan lama terapi <1 tahun baik pada kelompok dengan gangguan memori verbal (95,2%) maupun tidak gangguan memori verbal (85,7%). Gangguan kognitif lebih banyak ditemukan pada kelompok subjek yang mengalami gangguan memori verbal (75%). Adapun subjek yang tidak mengalami gangguan memori verbal sebagian besar tidak mengalami gangguan kognitif (88,5%).

Analisis bivariat dari perbedaan angka limfosit CD4 pada kedua kelompok berdasarkan uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan data berdistribusi normal, sehingga digunakan uji t tidak berpasangan pada data yang berdistribusi normal dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ (Tabel 2). Terdapat perbedaan rerata angka limfosit CD4 yang bermakna ($p < 0,05$) antara subjek yang mengalami gangguan memori verbal dan yang tidak mengalami gangguan pada berbagai tahapan memori, antara lain *learning* (40,5%), *immediate recall* (50%), *delayed recall* (38,1%), dan gangguan *recognition* (35,7%).

Rerata angka limfosit CD4 subjek dengan gangguan memori verbal lebih rendah dibandingkan

dengan tanpa gangguan memori verbal, yaitu 77 \pm 74,46sel/ μ L pada penderita HIV yang mengalami gangguan *learning*, 114,24 \pm 126sel/ μ L pada *immediate recall*, 63,38 \pm 62,71sel/ μ L pada *delayed recall*, dan 66,87 \pm 63,28sel/ μ L pada gangguan *recognition*.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa gangguan memori verbal lebih banyak terjadi pada kelompok usia 17-35 tahun (61,9%). Hasil berbeda pada penelitian Tan dkk mendapatkan proporsi gangguan kognitif pada penderita HIV usia lanjut (>50 tahun) lebih besar dibandingkan usia muda (<50 tahun) dengan kecenderungan gangguan kognitif makin meningkat seiring meningkatnya usia dan pola gangguan memori yang terjadi berupa gangguan memori verbal dengan memori visual relatif masih baik menyerupai spektrum pada penderita demensia Alzheimer.¹⁰

Hal itu kemungkinan disebabkan karena semua subjek pada penelitian ini berusia muda (17-50 tahun). Profil gangguan kognitif pada pasien HIV usia muda yang sesuai dengan gambaran gangguan kognitif subkortikal menegaskan bahwa gangguan kognitif memang terjadi akibat infeksi virus HIV itu sendiri. Studi kasus kontrol gangguan memori verbal pada pasien HIV dan non-HIV menunjukkan bahwa penurunan memori verbal terjadi lebih cepat seiring meningkatnya usia pada pasien HIV.¹¹

Tabel 2. Rerata Limfosit CD4 pada Subjek dengan dan tanpa Gangguan Memori Verbal (n=42)

Memori Verbal	n (%)	Rerata CD4 (SD)	p
RAVLT Total (<i>Learning</i>)			
• Terganggu	17 (40,5)	77 \pm 74,46	0,000
• Tidak	25 (59,5)	259,48 \pm 117,36	
RAVLT IR			
• Terganggu	21 (50)	114,24 \pm 126	0,000
• Tidak	21 (50)	257 \pm 105,99	
RAVLT DR			
• Terganggu	16 (38,1)	63,38 \pm 62,71	0,000
• Tidak	26 (61,9)	260,85 \pm 111,53	
RAVLT <i>Recognition</i>			
• Terganggu	15 (35,7)	66,87 \pm 63,28	0,000
• Tidak	27 (64,3)	251,59 \pm 119,47	

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; IR: *immediate recall*; DR: *delayed recall*; SD: standar deviasi.

Sekitar 45% penderita HIV mengalami gangguan memori bersamaan dengan depresi yang tidak dikenali sehingga menyebabkan terjadinya pseudodemensia. Depresi berkaitan dengan gangguan *cell-mediated immunity* sehingga meningkatkan mortalitas dan progresifitas penyakit pada penderita HIV sedangkan gangguan kognitif berkaitan dengan peningkatan mortalitas yang independen terhadap stadium klinis, angka CD4 dan pengobatan ARV.¹²⁻¹³ Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan rerata angka limfosit CD4 yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok penderita HIV yang mengalami gangguan memori verbal dan yang tidak mengalami gangguan memori verbal. Profil memori yang terganggu tersebut diduga terkait dengan neurobiologi depresi. Depresi mengganggu sirkuit korteks prefrontal dan temporal medial terutama amigdala dan hipokampus. Verbal learning terkait dengan sirkuit yang melibatkan amigdala dan koneksinya dengan struktur frontal dan temporal.¹⁴

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan rerata angka limfosit CD4 yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok penderita HIV yang mengalami gangguan memori verbal dan yang tidak mengalami gangguan memori verbal (Tabel 2). Gangguan memori tersebut kemungkinan berkaitan dengan neurobiologi depresi. Depresi mengganggu sirkuit kortek prefrontal dan temporal medial terutama amigdala dan hipokampus. Verbal learning terkait dengan sirkuit yang melibatkan amigdala dan koneksinya dengan struktur frontal dan temporal.¹⁴ Sekitar 45% penderita HIV mengalami gangguan memori bersamaan dengan depresi yang tidak disadari sehingga menyebabkan terjadinya kondisi pseudodemensia. Depresi berkaitan dengan gangguan *cell-mediated immunity* yang dapat meningkatkan mortalitas dan progresifitas penyakit pada penderita HIV sama halnya dengan gangguan kognitif juga berkaitan dengan peningkatan mortalitas yang independen terhadap stadium klinis, angka CD4, dan pengobatan ARV.¹²⁻¹³

RAVLT menilai 2 proses kognitif, yaitu proses terkait dengan *encoding* dan *storage* terhadap suatu informasi (learning A1-A4), serta proses lainnya terkait dengan *search* dan *retrieval* dari suatu

informasi, yaitu *free recall* (IR, DR) dan rekognisi (Rec) dengan komponen learning A5 sebagai suatu proses intermedial.¹⁴ Pola gangguan memori pada studi Paula dkk menunjukkan gangguan pada proses *learning* dan *recall* dengan rekognisi tetap baik, yaitu efek pseudodemensia pada memori verbal memberikan efek moderat pada proses *learning* (A1-A4), dan efek kuat pada proses *recall* (IR dan DR).

Pada penelitian ini didapatkan adanya gangguan memori pada berbagai tahapan memori, antara lain *learning*, *immediate recall*, *delayed recall*, dan *recognition*. Profil gangguan kognitif pada HAND menyerupai gangguan kognitif subkortikal, tes neuropsikologi menunjukkan adanya gangguan memori pada *learning* dengan *delayed recall* dan rekognisi masih baik. Namun pada era pasca-*highly active antiretroviral therapy* (HAART), gambaran gangguan kognitif pada pasien HIV juga melibatkan lebih banyak domain kortikal.¹⁰

Infeksi virus HIV terjadi pada makrofag perivaskular dan mikroglia di susunan saraf pusat. Neuron, astrosit, dan oligodendrosit tampaknya tidak secara langsung terinfeksi oleh virus. Kaskade kemokin dan sitokin dimediasi oleh aktivasi mikroglia akan menyebabkan kematian neuron. Keterlibatan sistem imun dapat menjelaskan gejala klinis demensia HIV yang ringan dengan progresivitas lama. Keluhan utama pada stadium awal HAND adalah kombinasi gangguan memori jangka pendek, gangguan mood dan perlambatan motorik. Gejala masih ringan namun menimbulkan gangguan pada aktivitas rutin dan sering sulit dibedakan dengan demensia tipe lainnya. Pada tahap lanjut akan melibatkan berbagai regio di otak yang mengontrol memori jangka panjang, rekognisi, ekspresi berbahasa dan pemahaman.¹⁵

Gangguan memori episodik verbal pada penderita HIV dihubungkan dengan disfungsi hipokampus, baik pada proses *encoding* dan *retrieval*. Hal ini menegaskan bahwa HIV memengaruhi integritas fungsional sistem temporal medial yang mendasari kemampuan memori verbal. Studi pencitraan menunjukkan bahwa pada penderita HIV terjadi penurunan aktivasi hipokampus selama *encoding* dan meningkatnya aktivasi hipokampus selama *recognition*. Kedua hal yang berbeda ini berhubungan

dengan memburuknya memori episodik verbal pada penderita HIV.¹⁶

Pasien immunosupresi dengan peningkatan *viral load* harus dievaluasi kemungkinan terjadinya HAND. Pemeriksaan kognitif berupa tes neuropsikologi merupakan komponen penting untuk diagnosis gangguan kognitif. Tes MoCA versi Indonesia (MoCA-Ina) telah valid menurut kaidah validasi transkultural dan reliabel sehingga dapat digunakan secara luas untuk skrining gangguan kognitif dengan menilai 8 domain kognitif (atensi dan konsentrasi, fungsi eksekutif, memori, bahasa, kemampuan visuokonstruksi, konsep pikir, kalkulasi dan orientasi) dapat dikerjakan dalam waktu sekitar 10 menit dan memiliki skor 0-30.¹⁷⁻¹⁸ Pada penelitian ini didapatkan kelompok penderita HIV yang mengalami gangguan memori verbal 75% juga mengalami gangguan kognitif yang dievaluasi dengan tes MoCA Ina.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak dilakukan pengukuran terhadap beberapa variabel yang dilaporkan oleh penelitian sebelumnya, seperti pengukuran skala depresi yang dapat menimbulkan kondisi pseudodemensia. Selain itu karena pengambilan sampel dilakukan secara potong lintang dan konsekutif, terdapat kesulitan untuk mengendalikan sebaran dan komposisi sampel yang tidak seimbang menurut jenis kelamin, usia, serta parameter pembanding lainnya.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan rerata angka limfosit CD4 antara kelompok penderita HIV yang mengalami gangguan memori verbal dan yang tidak mengalami gangguan memori verbal pada berbagai tahapan memori, antara lain *learning*, *immediate recall*, *delayed recall* dan *recognition*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana didanai oleh dana hibah dosen muda FK Universitas Udayana periode 2016.

DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Kesehatan RI. Situasi dan analisis HIV AIDS. Jakarta: Pusat data dan informasi Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2014.
- Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, dkk. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(4): 234-48.
- Estiasari R, Imran D, Lastri DN, Prawirohardjo P, Price P. Cognitive impairment among Indonesia HIV naïve patients. *Neurology Asia*. 2015;20(2):155-60.
- Wright MJ, Woo E, Folley J dkk. Antiretroviral adherence and the nature of associated verbal memory impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(3):324-31.
- Chang L, Louhaugen GC, Douet V, Miller EN, Skranes J, dkk. Neural correlates of working memory training in HIV patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):62.
- Odiase FE, Ogunrin OA, Ogunniyi AA. Memory performance in HIV/AIDS-a prospective case control study. *Can J Neurol Sci*. 2007;34(2):154-9.
- Vázquez-Justo E, García-Torres A, Vergara-Moragues E. Influence of lymphocyte T CD4 levels on the neuropsychological performance of population affected by HIV and with a previous history of substance use. *Intl J Interactive Multimedia and Artificial Intelligence*. 2017;4(5):58-64.
- Widyastuti K, Adnyana MO, Sudewi R. Angka CD4 nadir dan current rendah sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV di RSUP Sanglah Denpasar. *Neurona*. 2012;29(3):27-34.
- Fard EK, Keelor JL, Bagheban AA, Keith R. Comparison of the RAVLT and digit test with typically achieving and gifted students. *Iran J Child Neurol*. 2016;10(2):26-37.
- Tan IL, Smith BR, Hammond E, Vornbrock-Roosa H, Creighton J, Selnes O, dkk. Older individuals with HIV infection have greater memory deficits than younger individuals. *J Neurovirol*. 2013;19(6):531-6.
- Seider TR, Luo X, Gongvatana A, Devlin KN, De-La-Monte SM, Chasman JD, dkk. Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014; 36(4):356-67.
- Cohen R. The changing face of HIV-associated cognitive and neuropsychiatric disturbance. Dalam: Paul RH, Sacktor NC, Valcour V, Tashima KT, editor. *HIV and the brain: new challenges in the modern era*. Humana Press; 2009. h. 133-86.
- Pinheiro CAT, Souza LDM, Motta JVS, Kelbert EF, Souza MS, Martins CSR, dkk. Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(10):e5344.
- Paula JJ, Miranda DM, Nicolato R, Moraes EN, Bicalho MA, Malloy-Diniz LF. Verbal learning on

- depressive pseudodementia: accentuate impairment of free recall, moderate on learning processes, and spared short-term and recognition memory. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9A):596-9.
15. Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS-prevalence and severity. *HIV AIDS (Auckl).* 2015;7:35-47.
 16. Rubin LH, Cook JA, Weber KM, Cohen MH, Martin E, Valcour V, dkk. The association of perceived stress and verbal memory is greater in HIV-infected versus HIV uninfected women. *J Neurovirol.* 2015;21(4):422-32.
 17. Hasbun R, Eraso J, Ramireddy S, Wainwright DA, Salazar L, Grimes R, dkk. Screening for neurocognitive impairment in HIV individuals: the utility of the montreal cognitive assessment test. *J AIDS Clin Res.* 2012;3(10):186.
 18. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Montreal cognitive assessment versi Indonesia (MoCA-Inda) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. *Neurona.* 2010;27(4):15-23.