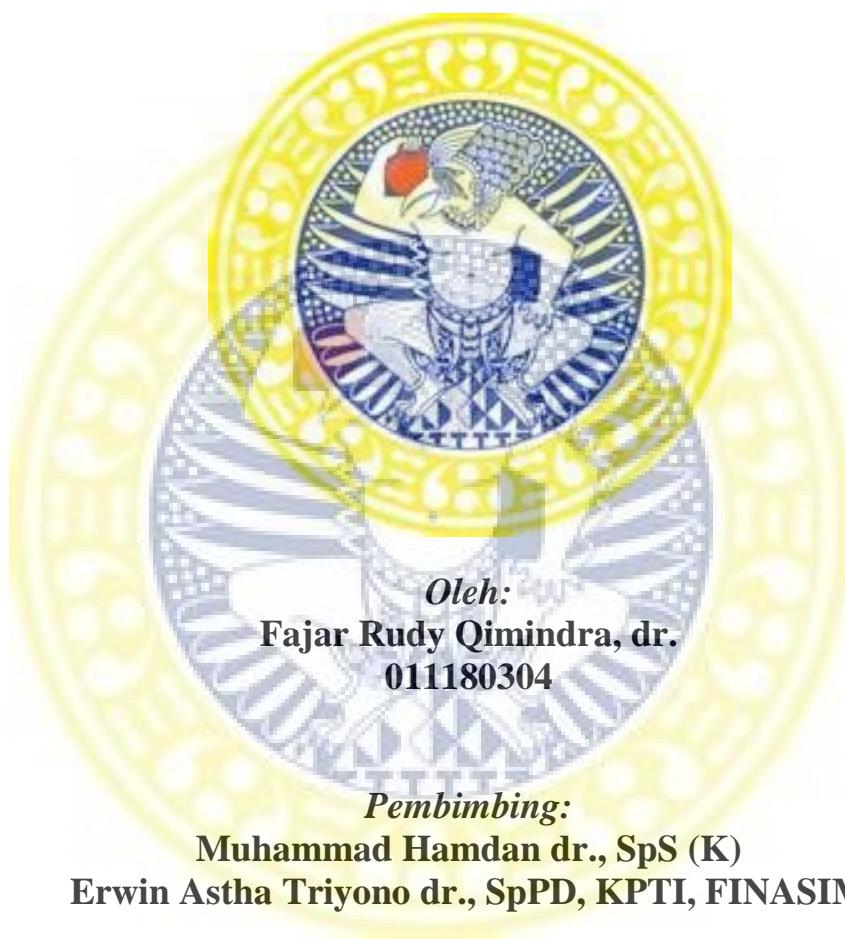


Tesis
**SKOR SOETOMO SEBAGAI PREDIKTOR
GANGGUAN KOGNITIF PADA
INFEKSI HIV**



**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSU Dr. SOETOMO SURABAYA
2016**

Lembar Persetujuan

Lembar Persetujuan

**SKOR SOETOMO SEBAGAI PREDIKTOR
GANGGUAN KOGNITIF PADA
INFEKSI HIV**

Penelitian Akhir

Untuk memenuhi persyaratan

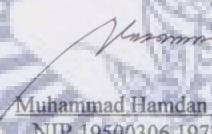
Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi

Oleh :

Fajar Rudy Qimindra, dr.

Telah disetujui untuk diajukan oleh:

Pembimbing Penelitian I


Muhammad Hamdan dr., SpS(K)
NIP. 19500306 197703 1 001

Pembimbing Penelitian II


Erwin Astha Trijono, dr., SpPD, KPTI, FINASIM
NIP. 19690420 200501 1 009

Koordinator Penelitian


J. Eko Wahono R, dr, SpS, MKes
NIP. 19550614 198210 1 002

Koordinator Program Studi


Mudjiani Basuki Jr., SpS
NIP 19601020 198802 2 001

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Fajar Rudy Qimindra, dr.

NIM : 011180304

Program Studi : Neurologi

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : PPDS

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul:

“SKOR SOETOMO SEBAGAI PREDIKTOR GANGGUAN KOGNITIF PADA INFEKSI HIV”

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan kegiatan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 10 Februari 2016

Penulis



Fajar Rudy Qimindra, dr.
NIM: 011180304

LEMBAR PENETAPAN SUSUNAN PENGUJI

Dipresentasikan pada tanggal 16 Februari 2016

Dengan susunan penguji sebagai berikut:

Ketua : Muhammad Hamdan dr., SpS (K)

Koordinator penelitian : J. Eko Wahono R, dr., SpS (K), M.Kes

Anggota tim : Erwin Astha Triyono, dr., Sp.PD, KPTI, FINASIM

Prof. Dr. Moh. Hasan Mahfoed, dr., SpS (K), MS

Mohammad Saiful Islam, dr, SpS(K)

Wijoto, dr, SpS(K)

Dr. Paulus Sugianto, dr, SpS

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan tesis penelitian ini untuk memenuhi kewajiban mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU dr. Soetomo Surabaya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Moh Nasih, SE, MT, Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga ,
2. Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K) selaku Dekan FK UNAIR Surabaya,
3. Harsono, dr., selaku direktur RSU Dr. Soetomo Surabaya,
4. Muhammad Hamdan dr., SpS (K), selaku kepala Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU dr. Soetomo Surabaya dan pembimbing, yang dengan kesabaran memberikan arahan, dorongan, dan semangat selama pembuatan tesis ini.
5. Mudjiani Basuki, dr., SpS, selaku Koordinator Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo Surabaya, yang memberikan koreksi tesis ini,
6. J. Ekowahono, dr., SpS, M.Kes, selaku koordinator penelitian Program Studi Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU dr. Soetomo Surabaya, atas segala bimbingan dan arahannya.
7. Erwin Astha Triyono, dr., SpPD, KPTI, FINASIM yang memberikan arahan dan koreksi tesis ini.

8. Dr. Paulus Sugianto, dr., SpS(K), sebagai dosen wali, yang telah memberikan dorongan dan semangat.
9. Seluruh staf pengajar di SMF Neurologi yang telah memberikan bimbingan dan motivasi kepada kami.
10. Seluruh teman sejawat PPDS ,atas kerjasama selama menjalani pendidikan.
11. Teman- teman satu angkatan, dr.Andi, dr.Cahyo, dr.Andina, dr.Kiki, dr.Ersifa yang saling menguatkan satu sama lainnya.
12. Istri saya, Lilik Sujarwati, dr., Sp.M dan anak-anak saya (Muhammad Faruq Fajar, Aisyah Naila Fajar, Muhammad Yusuf Fajar) yang telah memberikan dukungan, doa serta kesabaran dan pengertiannya.
13. Kedua orang tua saya, Dra.Tuminem dan Soeharsono (alm) serta kedua mertua saya, H.Khoiri dan H.Mujinem, yang senantiasa memberikan doa, semangat, dan dorongan.
14. Deasy,dr, Manda, dr., Yunike, dr., Mirna, dr., Fitri, dr., Zarrah.,dr., Erlinda,dr, Pamggulu, dr.,Vita, dr., Naila, dr., dan beserta seluruh teman sejawat peserta PPDS I Neurologi yang telah membantu penyelesaian tesis ini,

Penulis menyadari bahwa tesis penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami mengharap kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan penulisan ini. Harapan kami semoga tesis penelitian ini bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Surabaya, Januari 2016

Penulis

ABSTRAK**SKOR SOETOMO SEBAGAI PREDIKTOR GANGGUAN KOGNITIF PADA INFEKSI HIV**

Fajar Rudy Qimindra * Muhammad Hamdan ** Erwin Astha Triyono***

*Peserta PPDS Neurologi FK UA/RSU Dr. Soetomo Surabaya

** Staf Pengajar Dep/SMF Neurologi FK UA/RSU Dr. Soetomo Surabaya

*** Staf Pengajar Dep/SMF Penyakit Dalam FK UA/RSU Dr. Soetomo Surabaya

Latar Belakang dan Tujuan

HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) adalah salah satu komplikasi neurologis infeksi HIV. Belum adanya biomarker yang cukup valid untuk prediktor terjadinya HAND. Tujuan penelitian ini adalah menghasilkan sistem skor prediktor dan menentukan nilai prognostik Skor Soetomo sebagai Prediktor Gangguan Kognitif pada Infeksi HIV (SSP GKH).

Metode

Studi kasus kontrol dilakukan pada 78 pasien HIV yang datang ke Poli UPIPI sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan pemeriksaan MoCA-Ina untuk mendiagnosis gangguan kognitif. Skor MoCA-Ina < 26 mengindikasikan gangguan kognitif. Delapan variabel menjadi prediktor HAND, dianalisis bivariat dan multivariat. Dilakukan uji kalibrasi dan uji diskriminasi yang menghasilkan nilai *Area Under Curve* (AUC). Nilai titik potong pada AUC mengidentifikasi subyek yang mempunyai prognosis baik dan buruk.

Hasil

Persamaan SSP GKH adalah $Y = -4,164 + 1,249 \text{ Total Skor SSP GKH}$. Nilai *Area Under Curve* (AUC) SSP GKH sebesar 80,9 % (95% CI = 71,1% - 90,6%). Pada nilai $\geq 3,5$; skor memiliki sensitivitas sebesar 74,4 % dan spesifitas sebesar 79,5%. Subyek mempunyai prognosis baik apabila skor SSP GKH 0 - 3 dan prognosis buruk apabila mempunyai skor 4- 5.

Kesimpulan

Nilai SSP GKH $\geq 3,5$ dapat memprediksi gangguan kognitif pada infeksi HIV dengan baik.

Kata kunci: SSP GKH; HAND; uji prognostik

ABSTRACT

Soetomo Score as Predictor of HIV-Associated Neurocognitive Disorders

Fajar Rudy Qimindra * Muhammad Hamdan ** Erwin Astha Triyono***

*Resident of Neurology, Dept., Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

** Staff of Neurology Dept., Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

*** Staff of Internal Department, Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

Background and Purpose

HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) was one of the neurological complications HIV infection. There were no biomarkers have been sufficiently validated for prognosis HAND. The aim of this study was to develope scoring system and to determine prognostic values of Soetomo Score as Predictor of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (SSP HAND)

Methods

Case - control study was performed in 78 HIV patients who came to UPIPI out-patient clinic. Examination are performed to MoCa-Ina. If MoCA-Ina score < 26 indicated that patient have cognitive impairment. Eight parameters which were possible to be a predictor of HAND were analyzed bivariate and multivariate. Results were analyzed using calibration test and discrimination test produced Area Under Curve (AUC) value. The cut-off point which could make identification of good and bad prognostics.

Result

The equation of SSP HAND was $Y = -4,164 + 1,249$ score total SSP HAND. Area Under Curve (AUC) value of this score was 80,9 % (95% CI = 71,1% - 90,6%). At the value of SSP HAND $\geq 3,5$, this score had sensitivity 74,4 %, specificity 79,5%. Subject with score 0 – 3 had good prognostic and score 4 – 5 had bad prognostic.

Conclusion

Value of SSP HAND $\geq 3,5$ could make a good prediction of HAND.

Key word : SSP HAND; neurocognitive disorder; prognostic test

DAFTAR ISI

Lembar Persetujuan	ii
Lembar Penetapan Susunan Pengaji	iii
Ucapan Terima Kasih	iv
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Singkatan	xv
Bab 1 Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Klinis.....	4
Bab 2 Tinjauan Pustaka	5
2.1 Hiv Dan Aids	5
2.1.1 Definisi Hiv Dan Aids.....	5
2.2 Fungsi Kognitif	7
2.2.1 Definisi Kognitif	7

2.2.2	Domain/Modalitas Kognitif	7
2.3	Hiv-Associated Neurocognitive Disorder (Hand).....	10
2.3.1	Sejarah Hand.....	10
2.3.2	Definisi Hand	10
2.3.3	Prevalensi Hand	11
2.3.4	Patogenesis Hand	12
2.3.5	Kriteria Diagnosis Hand.....	15
2.3.6	Alat Skrining Hand	16
2.4	Faktor Risiko Hand	18
2.4.1	Faktor Risiko Sosiodemografi	19
2.4.1.1	Usia	19
2.4.1.2	Tingkat Pendidikan	20
2.4.1.3	Jenis Kelamin	20
2.4.2	Indeks Massa Tubuh (Imt)	21
2.4.3	Sel Limfosit T Cd4.....	22
2.4.4	Depresi	23
2.4.5	Faktor Risiko Vaskuler	24
2.4.6	Infeksi Oportunistik Cns	25
2.4.7	Durasi Art.....	27
2.5	Penelitian Prognostik	28
2.5.1	Akurasi Model Prognostik	29
2.5.2	Kalibrasi Model Prognostik	29
2.6	Langkah Menyusun Skor Soetomo Sebagai Prediktor Gangguan Kognitif Pada Pasien Hiv (Ssp Gkh).....	30
2.6.1	Analisis Bivariat.....	31
2.6.2	Analisis Multivariat.....	31
2.6.3	Pemilihan Model Prognostik.....	33
2.6.4	Sistem Skoring	33

2.6.5	Penentuan Titik Potong Kurva Roc	33
Bab 3	Kerangka Konseptual	35
Bab 4	Metode Penelitian	38
4.1	Jenis Dan Rancangan Penelitian	38
4.1.1	Jenis Penelitian.....	38
4.1.2	Rancangan Penelitian.....	38
4.2	Populasi, Subjek Penelitian, Besar Subjek, Dan Teknik Pengambilan Subjek.	38
4.2.1	Populasi.....	38
4.2.1.1	Populasi Target	38
4.2.2	Subjek Penelitian.....	39
4.2.3	Besar Subjek	40
4.2.4	Teknik Pengambilan Subjek	41
4.3	Variabel Dan Definisi Operasional	41
4.3.1	Variabel.....	41
4.3.2	Definisi Operasional	42
4.4	Instrumen Penelitian	44
4.5	Lokasi Dan Waktu Penelitian	44
4.5.1	Lokasi Penelitian.....	44
4.5.2	Waktu Penelitian.....	45
4.6	Prosedur Pengambilan Data	45
4.7	Cara Pengolahan Dan Analisis Data	45
4.8	Alur Penelitian	46
Bab 5	Hasil Dan Analisis Penelitian	48
5.1	Data Demografi.....	48
5.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin	48
5.1.2	Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia	49
5.1.3	Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Tingkat Pendidikan	49

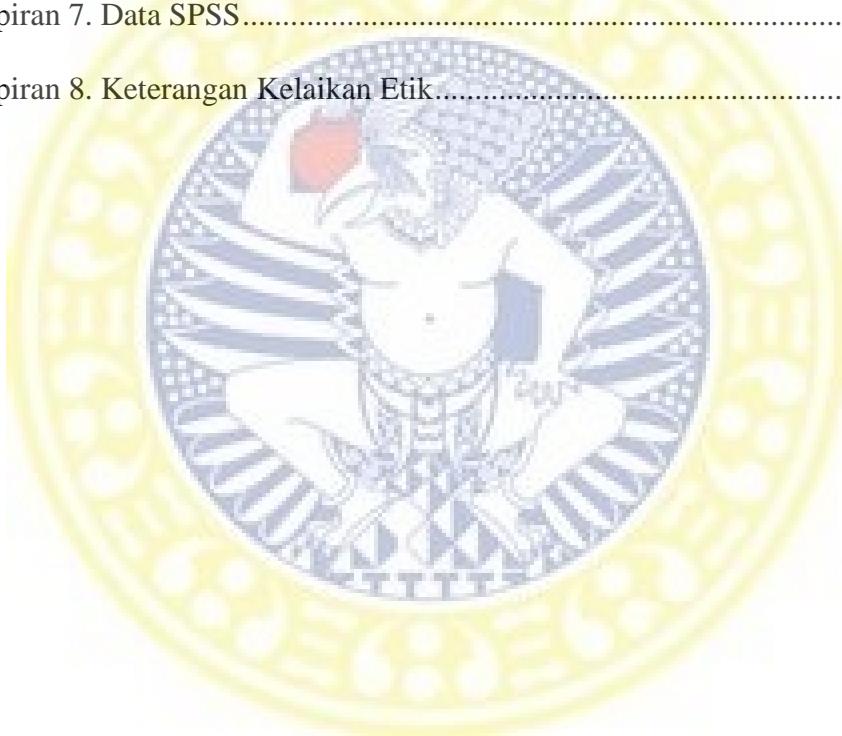
5.2	Data Klinis	50
5.3	Analisis Hasil Penelitian	51
5.3.1	Analisis Bivariat.....	51
5.3.2	Analisis Multivariat.....	52
5.3.3	Akurasi Model Prognostik	54
5.3.4	Sistem Skoring	56
Bab 6	Pembahasan	58
Bab 7	Penutup	62
7.1	Kesimpulan	62
7.2	Saran	62
	Daftar Pustaka.....	63
Lampiran 1	Lembar Informasi Dan Persetujuan Pasien	71
Lampiran 2	Pernyataan Persetujuan (Statement Of Consent).....	73
Lampiran 3	Lembar Pengumpulan Data	74
Lampiran 4	Kuesioner BDI (<i>Beck Depression Inventory</i>).....	75
Lampiran 5	MOCA -INA dan Instruksi Pemeriksaan.....	78
Lampiran 6	SSP GKH.....	88
Lampiran 7	Data SPSS.....	89
Lampiran 8	Keterangan Kelaikan Etik.....	111

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Interpretasi Nilai AUC	30
Tabel 2.2. Rancangan SSP GKH.....	32
Tabel 4.1. Waktu Penelitian	45
Tabel 5.1. Karakteristik subjek berdasarkan jenis kelamin.....	49
Tabel 5.2. Karakteristik subjek berdasarkan usia.....	49
Tabel 5.3. Karakteristik subyek berdasarkan tingkat pendidikan	50
Tabel 5.4. Karakteristik data klinis subjek penelitian	50
Tabel 5.5. Nilai Odds Ratio dan 95% CI Kandidat Parameter SSP GKH	52
Tabel 5.6. Analisis regresi logistik metode backward stepwise.....	53
Tabel 5.7. Hosmer and Lemeshow Test.....	54
Tabel 5.8. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas Skor Soetomo Dari Beberapa Titik Potong Alternatif.....	55
Tabel 5.9. Total skor SSP GKH	56
Tabel 5.10. Probabilitas subjek yang mempunyai gangguan kognitif pada masing-masing skor	56
Tabel 5.11. Contoh Skor Soetomo Sebagai Prediktor Gangguan Kognitif Pada Infeksi HIV (SSP GKH)	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Informasi Dan Persetujuan Pasien	72
Lampiran 2. Pernyataan Persetujuan Ikut Dalam Penelitian.....	74
Lampiran 3. Lembar Pengumpulan Data	75
Lampiran 4. Kuesioner BDI (Beck Depression Inventory)	76
Lampiran 5. MOCA -INA dan Instruksi Pemeriksaan	79
Lampiran 6. Karakteristik subyek berdasarkan tingkat pendidikan.....	89
Lampiran 7. Data SPSS.....	90
Lampiran 8. Keterangan Kelaikan Etik.....	112



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Fungsi Mikroglia dan makrofag dalam HAD.....	14
Gambar 2.2 <i>HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND)</i> : kriteria Frascati.....	15
Gambar 2.3 <i>Area Under Curve</i>	34
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	47
Gambar 5.1 <i>Area Under Curve SSP GKH</i>	54
Gambar 5.2 Kurva Sensitivitas dan Spesifisitas SSP GKH.....	55



DAFTAR SINGKATAN

AAN	: <i>American Academy of Neurology</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANI	: <i>Asymtomatic Neurocognitive Impairment</i>
ART	: <i>Antiretroviral Therapy</i>
ARV	: <i>Antiretroviral</i>
AUC	: <i>Area Under the Curver</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BDI	: <i>Beck Depression Inventory</i>
CCR5	: <i>Chemokine (C-C motif) receptor 5</i>
CD16	: <i>Cluster of Diifferentiation 4</i>
CD4	: <i>Cluster of Diifferentiation 4</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI	: <i>Confident Interval</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
CSF	: <i>Cerebro Spinal Fluid</i>
CXCR4	: <i>Chemokine (C-X-C motif) receptor 4</i>
DEPKES RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
DSM	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EEG	: <i>Electroencephalogram</i>
HAART	: <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HAD	: <i>HIV-Associated Dementia</i>
HAND	: <i>HIV-Associated Neurocognitive Disorders</i>
HDS	: <i>HIV Dementia Score</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HTLV	: <i>Human T lymfosit virus</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
JNC	: <i>Joint National Committee</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemo-Attractant Protein</i>