

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 HIV/AIDS

##### 2.1.1 Patofisiologi Infeksi HIV

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan etiologi dari infeksi HIV/AIDS. Penderita AIDS adalah individu yang terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 < 200 $\mu$ L meskipun tanpa ada gejala yang terlihat atau tanpa infeksi oportunistik. HIV ditularkan melalui kontak seksual, paparan darah yang terinfeksi atau sekret dari kulit yang terluka, dan oleh ibu yang terinfeksi kepada janinnya atau melalui laktasi.<sup>12</sup>

Molekul reseptor membran CD4 pada sel sasaran akan diikat oleh HIV dalam tahap infeksi. HIV terutama akan menyerang limfosit CD4. Limfosit CD4 berikatan kuat dengan gp120 HIV sehingga gp41 dapat memerantarai fusi membrane virus ke membran sel. Dua ko-reseptor permukaan sel, CCR5 dan CXCR4 diperlukan, agar glikoprotein gp120 dan gp41 dapat berikatan dengan reseptor CD4. Koreseptor menyebabkan perubahan konformasi sehingga gp41 dapat masuk ke membran sel sasaran.<sup>13</sup>

Selain limfosit, monosit dan makrofag juga rentan terhadap infeksi HIV. Monosit dan makrofag yang terinfeksi dapat berfungsi sebagai reservoir untuk HIV tetapi tidak dihancurkan oleh virus. HIV bersifat politronek dan dapat menginfeksi beragam sel manusia, seperti sel *Natural Killer* (NK), limfosit B, sel

endotel, sel epitel, sel langerhans, sel dendritik, sel mikroglia dan berbagai jaringan tubuh. Setelah virus berfusi dengan limfosit CD4, maka berlangsung serangkaian proses kompleks kemudian terbentuk partikel-partikel virus baru dari yang terinfeksi.<sup>13</sup>

Limfosit CD4 yang terinfeksi mungkin tetap laten dalam keadaan provirus atau mungkin mengalami siklus-siklus replikasi sehingga menghasilkan banyak virus. Infeksi pada limfosit CD4 juga dapat menimbulkan sitopatogenitas melalui beragam mekanisme termasuk apoptosis (kematian sel terprogram) anergi (pencegahan fusi sel lebih lanjut), atau pembentukan sinsitium (fusi sel).<sup>13</sup>

### **2.1.2 Koinfeksi pada Pasien HIV/AIDS**

Infeksi sekunder merupakan komplikasi infeksi HIV yang timbul pada stadium lanjut, biasanya terjadi pada pasien dengan jumlah sel T CD4 < 200 $\mu$ L. Sekitar 80 persen pasien HIV/AIDS meninggal karena infeksi oportunistik sebagai penyebab utamanya. Penyebab infeksi oportunistik pada HIV/AIDS bisa berupa infeksi protozoa, bakteri, virus, maupun jamur. Infeksi bakteri yang tersering antara lain tuberkulosis, toxoplasmosis dan cytomegalovirus. Infeksi sekunder merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien HIV/AIDS. Spektrum klinis infeksi oportunistik berubah seiring dengan bertambahnya usia pasien dan ditemukannya terapi profilaksis yang semakin baik.

12

### **2.1.3 Komplikasi Neurologis pada Pasien HIV/AIDS**

Penyakit neurologis merupakan manifestasi pertama yang ditemukan pada pasien HIV/AIDS simptomatis. Disfungsi neurologis dapat dijumpai pada pasien

HIV/AIDS stadium akhir yaitu sekitar 60%. Insidensi penyakit subklinis neurologis memiliki angka tertinggi yaitu sekitar 75-90% pada pasien HIV/AIDS stadium akhir. Di negara berkembang, infeksi oportunistik pada sistem saraf pusat memberikan kontribusi paling besar pada morbiditas dan mortalitas HIV/AIDS.<sup>14</sup>

HIV menembus sawar darah otak dan memasuki sistem saraf pada fase awal penyakit HIV/AIDS. HIV berproliferasi di otak, saraf, dan cairan serebrospinal pada semua stadium HIV termasuk pada pasien yang tidak memiliki gejala dan tanda penurunan fungsi neurologis. Manifestasi neurologis pada pasien HIV/AIDS mencakup kompleks demensia AIDS serta disfungsi klinis neurologis lainnya seperti ensefalitis HIV, neuropati perifer, dan kelainan neuromuskuler akibat HIV/AIDS.<sup>14</sup>

Gangguan gerak, sebagai bagian dari kelainan neuromuskuler, diketahui sebagai komplikasi yang berpotensi terjadi pada pasien dengan AIDS dan terkadang muncul sebagai manifestasi awal dari infeksi HIV. Gangguan gerak hiperkinetik yang umum terjadi pada penyakit HIV/AIDS adalah tremor dan chorea-balismus. Gangguan gerak lainnya yang mungkin dijumpai adalah dystonia, myoclonus, dan diskinesia paroxysmal.<sup>9, 14</sup>

## **2.2 Tuberkulosis**

### **2.2.1 Patofisiologi Infeksi Tuberkulosis**

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman berbentuk batang, *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman ini biasanya menyerang paru-paru (TB paru), tetapi dapat menyerang organ-organ tubuh lainnya (TB ekstra paru). Kuman tersebut masuk tubuh melalui udara pernafasan yang masuk

ke dalam paru, kemudian menyebar dari paru ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah dan sistem saluran limfe, melalui saluran nafas atau penyebaran langsung ke tubuh lainnya.<sup>15</sup>

### **2.2.2 Komplikasi Neurologis pada Pasien Tuberkulosis**

Salah satu lokasi terjadinya tuberkulosis ekstra paru adalah tuberkulosis yang terjadi pada sistem saraf. Infeksi tuberkulosis pada sistem saraf pusat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>16</sup>

Meningitis tuberkulosis merupakan bagian dari infeksi tuberkulosis pada sistem saraf pusat yang menyerang selaput pembungkus otak (meninges). Pada meningitis tuberkulosis dapat dijumpai cairan serebrospinal yang kental seperti eksudat pekat yang mengelilingi parenkim otak. Hal ini yang menyebabkan timbulnya manifestasi hidrosefalus pada anak-anak dan oedem pada dewasa. Gejala non spesifik pada meningitis tuberculosi antara lain malaise, anorexia, fatigue, demam, kaku kuduk, myalgia dan sakit kepala.<sup>17, 18</sup>

### **2.2.3 Tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS**

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik paling sering terjadi pada penderita HIV/AIDS di dunia. *Mycobacterium tuberculosis* adalah agen menular yang dapat muncul sebagai reaktivasi infeksi laten pada pasien imunokompromais atau sebagai infeksi primer setelah penularan dari orang ke orang pada berbagai stadium HIV. Pada tahun 2013 diperkirakan 1,1 juta dari 9 juta pasien tuberkulosis adalah individu dengan HIV positif. Jumlah mortalitas TB-HIV sudah menurun sejak tahun 2004. Meskipun demikian pada tahun 2013, masih terdapat 360.000 kematian pada pasien TB-HIV.<sup>15, 19, 20</sup>

Individu dengan HIV positif memiliki resiko 21-34 kali untuk terinfeksi tuberkulosis dibandingkan individu dengan HIV negatif. Dalam semua stadium HIV, tuberkulosis dapat menginfeksi sebagai tuberkulosis paru atau tuberkulosis ekstra paru. Gambaran klinis dapat berupa demam, penurunan berat badan, dan gejala konstitusional seperti batuk dan nyeri dada.<sup>20,21</sup>

Terapi (Anti Retro Viral) ARV direkomendasikan pada semua pasien TB-HIV berapapun jumlah CD4 nya dengan (Obat Anti Tuberkulosis) OAT tetap menjadi prioritas utama. Apabila ARV diberikan bersama dengan OAT, pasien akan minum terlalu banyak obat. Sehingga untuk memulai terapinya, OAT diberikan terlebih dahulu kemudian diikuti dengan ARV dalam delapan minggu pertama.<sup>22</sup>

## **2.3 Tremor pada Pasien HIV/AIDS**

### **2.3.1 Definisi Tremor**

Tremor merupakan gerakan involunter, ritmik, repetitif stereotip pada ekstremitas tubuh. Tremor merupakan gangguan gerak yang paling sering ditemukan. Tremor biasanya mudah dibedakan dari gangguan gerak lainnya dengan melihat kualitas ritmik dan keterlibatan kelompok otot agonis dan antagonis secara beriringan. Tremor dihasilkan dari persarafan otot skelet yang menyebabkan otot tersebut berkontraksi secara irreguler.<sup>23</sup>

*Resting tremor* atau *static tremor* adalah tremor yang terjadi saat tungkai beristirahat. *Action tremor* terdiri dari *postural tremor* dan *intention tremor*. *Postural tremor* akan terjadi pada seseorang yang sedang berusaha untuk mempertahankan postur tertentu pada tubuhnya. Tremor ini akan tetap

berlangsung saat melakukan gerakan tetapi gerakan tersebut tidak akan memperparah terjadinya *postural tremor*. Apabila tremor muncul saat melakukan gerakan maka disebut *intention tremor*.<sup>24</sup>

Tremor yang dijumpai pada HIV/AIDS umumnya merupakan *resting tremor* sebagai bagian dari penyakit Parkinson atau merupakan fenomena tunggal. Tremor yang dijumpai sering berupa tremor yang simetris dan merupakan *mild bilateral postural tremor*. Walaupun demikian sebuah artikel menyatakan bahwa Holmes tremor (tremor yang terjadi pada midbrain) dapat muncul sebagai akibat dari lesi oportunistik seperti tuberkulosis atau toxoplasmosis.<sup>9, 23</sup>

### 2.3.2 Diagnosis Tremor

*Action tremor* biasanya dapat terjadi berupa gerakan ritmis di lengan, kepala, bahkan suara. Pada *action tremor* harus disingkirkan etiologi penyakit Parkinson. *Action tremor* dapat di diagnosis dengan memberikan pekerjaan sehari-hari yang bersifat kinetik seperti menulis, menggambar pola ritmik misalnya spiral, minum secangkir penuh air, dan memakan sup menggunakan sendok. Pasien juga dapat di diagnosis dengan memberikan perintah untuk memegang hidung pasien (*finger to nose test*) Maka dapat kita amati akan terjadi tremor saat lengan akan menyentuh hidung atau saat sudah menyentuh hidung.<sup>24, 25</sup>

*Resting tremor* yang dijumpai sebagai bagian dari penyakit Parkinson memiliki gerakan yang khas berupa "*pill-rolling*" *maneuver*. Berupa gerakan sirkuler berulang antara ibu jari dan jari telunjuk yang saling berposisi. Dapat juga dijumpai perubahan fleksi-ekstensi jari atau tangan, pronasi-supinasi dari lengan, dan fleksi-ekstensi kaki.<sup>24</sup>

### 2.3.3 Patofisiologi Tremor pada Pasien HIV dengan Koinfeksi Tuberkulosis

Tremor pada pasien HIV/AIDS sering terlihat sebagai salah satu manifestasi dari *HIV Associated Dementia*(HAD) baik pada stadium awal maupun stadium akhir. Pada stadium awal dari infeksi HIV, tremor dapat terjadi meskipun tidak dideteksi adanya penurunan fungsi susunan saraf pusat.<sup>6</sup>

Virus HIV dapat menyerang susunan saraf pusat dan tidak menutup kemungkinan dapat menyerang ganglia basalis. HIV akan memicu disfungsi ganglia basalis seperti mengganggu proses transport dopamine dan mengganggu fungsi reseptor dopamine. Disfungsi ganglia basalis akan menyebabkan terjadinya penurunan kontrol gerakan. Hal ini yang mendasari terjadinya *resting tremor* dan *postural tremor* pada pasien HIV/AIDS<sup>26</sup>

Sel saraf merupakan *host cell* bagi kuman tuberkulosis. Basil dari kuman tuberkulosis melibatkan neuron dan sel soma sebagai tempat berkembang biaknya. CD4 memegang peranan penting dalam replikasi basil tuberkulosis dalam sel saraf. Semakin rendah kadar CD4 akan meningkatkan replikasi kuman tuberkulosis. Hal tersebut akan menimbulkan manifestasi neurologis lanjutan sebagai konsekuensi langsung dari infeksi tuberkulosis. Salah satu manifestasi neurologis tersebut adalah kejadian gangguan gerak berupa tremor.<sup>8</sup>

Hipoksia kronis adalah komplikasi lain dari tuberkulosis. Pada saat tubuh mengalami hipoksia kronis, konsumsi otak akan O<sub>2</sub> berkurang. Hal ini mengakibatkan penurunan fungsi otak. Efek hipoksia kronis pada serebelum adalah menurunnya jumlah sel purkinje. Fungsi dari sel purkinje sendiri adalah pusat koordinasi gerak halus. Apabila jumlah sel purkinje berkurang maka hal ini

akan mengakibatkan menurunnya koordinasi gerak otot berupa *cerebellar tremor* atau *intentional tremor*.<sup>27, 28</sup>

*Immune Recovery Inflammatory Syndrome* (IRIS) adalah suatu keadaan system imun yang mulai membaik setelah pengobatan HAART namun merespon pada infeksi oportunistik lain yang menyerang seperti salah satunya adalah Tuberkulosis. Dalam kepustakaan yang lain menyatakan bahwa *action tremor* (termasuk di dalamnya Holmes tremor) pada pasien HIV/AIDS dapat diperberat dengan keadaan IRIS tersebut.<sup>29</sup>

#### **2.4 Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Tremor pada Pasien HIV/AIDS dengan Koinfeksi Tuberkulosis**

Beberapa faktor yang berhubungan dengan terjadinya tremor pada pasien HIV/AIDS dengan koinfeksi Tuberkulosis adalah usia, terapi HAART, dan terapi OAT.

Semakin tua umur seseorang semakin meningkatkan kemungkinan terjadinya tremor meskipun mekanisme hal ini belum diketahui dengan pasti. Namun tidak menutup kemungkinan tremor dapat terjadi pada dewasa muda dan anak-anak.<sup>23</sup>

HAART diketahui dapat menurunkan angka kejadian HAD tetapi belum mampu menurunkan angka insidensi menjadi nol. HAART juga diketahui dapat menurunkan angka defisit motorik pada pasien HIV/AIDS.<sup>26</sup>

Isoniazid diketahui memiliki efek samping neuropati motorik dan memiliki potensi untuk menimbulkan manifestasi gangguan motorik. Sikloserin adalah salah satu lini kedua pengobatan tuberkulosis yang diindikasikan pada pasien



tuberkulosis yang resisten terhadap OAT lainnya. Efek samping obat ini terutama mengenai aspek neurologis dan tremor adalah salah satunya.<sup>10, 30</sup>

Selain disebabkan oleh beberapa faktor di atas, tremor fisiologis terjadi pada orang yang sehat dan dapat diakibatkan oleh banyak hal seperti fatigue otot, ketakutan, kegembiraan yang berlebihan, atau ketidak stabilan emosi.<sup>23</sup>

Tremor fisiologis juga dapat muncul dari beberapa kondisi medis lainya seperti tirotoksikosis, *phaeochromocytoma*, konsumsi *intake* katekolamin, penggunaan methylxantine, *drug withdrawal*, dan intoksikasi alkohol. Pengobatan reseptor beta agonis dapat meningkatkan terjadinya tremor fisiologis dan pengobatan dengan *beta blocker* akan menurunkan terjadinya tremor fisiologis.<sup>23</sup>