

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi HIV dan AIDS

2.1.1 Patofisiologi infeksi HIV

HIV merupakan virus golongan retrovirus yang dapat menginfeksi manusia, menyerang sistem imun tubuh, dan merupakan penyebab utama dari AIDS. Penularan utama infeksi HIV antara lain melalui hubungan seksual, pemakaian jarum suntik bersama, dan infeksi vertikal dari ibu yang terinfeksi HIV ke anaknya baik saat di dalam kandungan, saat persalinan, atau setelahnya saat menyusui.¹

Siklus replikasi HIV diawali dengan menempelnya protein kapsul gp120, protein yang terdapat pada permukaan luar virus HIV, dengan reseptor CD4 pada permukaan sel T. Kedua membran (virus HIV dan sel T) akan mengalami fusi dengan bantuan *chemokine coreceptor 5* (CCR5) dan mengakibatkan inti partikel virus yang terdiri dari RNA virus dan tiga macam enzim virus masuk ke dalam sel T.¹⁷

Di dalam sel T, enzim *reverse transcriptase* menginisiasi pembentukan rantai ganda DNA virus dengan menyalin rangkaian RNA virus. DNA virus yang terbentuk lalu masuk ke dalam nukleus sel T dan bergabung dengan DNA sel T melalui aktivitas enzim *integrase*. DNA virus yang menyatu dengan DNA sel T disebut dengan DNA provirus. DNA provirus kemudian mengalami proses transkripsi dan translasi menghasilkan komponen partikel virus baru berupa protein dan enzim. Komponen partikel virus baru ini kemudian berpindah ke

permukaan sel T menunggu protein virus lainnya sebelum melepaskan diri (*release*). Proses ini dinamakan pembentukan tunas (*budding*).¹⁷

Selama dan setelah proses pembentukan tunas dan pelepasan, enzim *protease* akan memotong rantai polipeptida virus HIV menjadi partikel virus baru yang dewasa dan berpotensi menyebabkan infeksi. Satu sel yang terinfeksi dapat melepaskan banyak partikel virus baru yang akan berpindah tempat untuk menginfeksi sel lain di berbagai bagian tubuh menyebabkan siklus hidup virus terus berulang. Sel yang terinfeksi nantinya akan hancur dan ketika jumlah sel CD4 individu berada dibawah 200 sel/mm³ maka dapat dikatakan individu tersebut menderita AIDS.¹⁷

2.1.2 Terapi antiretroviral

Pemberian terapi ARV pada pasien HIV/AIDS penting dilakukan untuk pengobatan dan mencegah penularan. ARV bekerja dengan cara menghambat replikasi virus yang secara bertahap akan menurunkan jumlah virus dalam darah. Kepatuhan terapi ARV yang tinggi diperlukan untuk mencapai supresi virologis yang optimal.⁴

Terapi ARV diberikan dalam bentuk kombinasi untuk mencegah resistensi obat dan berlangsung seumur hidup pasien.⁴ Obat yang digunakan dalam terapi ARV dibagi dalam 5 golongan: *nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), *non nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI), *protease inhibitor* (PI), *integrase inhibitor*, dan *entry inhibitor (co-receptor antagonist and fusion inhibitor)*.^{1,18}

Tabel 2.Indikasi mulai terapi ARV⁴

Indikasi Mulai Terapi ARV	
Populasi Target	Pedoman Terapi ARV 2011
ODHA tanpa gejala klinis (stadium klinis 1) dan belum pernah mendapat terapi ARV (<i>ARV-naïve</i>)	•CD4<350sel/mm ³
ODHA dengan gejala klinis dan belum pernah mendapat terapi ARV (<i>ARV-naïve</i>)	•Stadium klinis 2, CD4 < 350 sel/mm ³ •Stadium klinis 3 atau 4, berapapun jumlah CD4
Perempuan hamil dengan HIV	•Semua ibu hamil berapapun jumlah CD4 atau apapun stadium klinis
ODHA dengan koinfeksi TB yang belum pernah mendapat terapi ARV	•Mulai terapi berapapun jumlah CD4
ODHA dengan koinfeksi hepatitis B (HBV) yang belum pernah mendapat terapi ARV	•ODHA dengan koinfeksi hepatitis B (kronis aktif), berapapun jumlah CD4

2.2 Pemakaian efavirenz pada pasien HIV/AIDS

2.2.1 Farmakologi efavirenz

Efavirenz merupakan obat ARV golongan NNRTI yang digunakan secara kombinasi dengan obat ARV golongan NRTI atau PI. Obat golongan NNRTI membentuk ikatan langsung dengan *reverse transcriptase* HIV-1 sehingga menghambat aktivitas enzim *DNA polymerase*. NNRTI tidak berkompetisi dengan nukleosida trifosfat untuk berikatan dan tidak membutuhkan fosforilasi untuk menjadi aktif.¹⁸

Efavirenz memiliki waktu paruh yang panjang (40-55 jam) sehingga dapat diberikan sekali sehari. Konsentrasi tertinggi dalam plasma tercapai dalam waktu 3-5 jam dan konsentrasi yang stabil dalam plasma tercapai dalam waktu 6-10 hari. Konsumsi efavirenz dianjurkan saat akan tidur untuk memperkecil efek samping neuropsikiatri. Absorpsinya cukup baik dengan pemberian oral.¹⁸

Efavirenz dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP2B6 menjadi metabolit terhidoksilasi yang tidak aktif, sisanya dieliminasi melalui fekes dalam bentuk tetap. Efavirenz sangat terikat pada albumin (>99%). Konsentrasinya dalam cairan serebrospinal berkisar dari 0,3% hingga 1,2% dari konsentrasinya dalam plasma.¹⁸

Tabel 3.Karakteristik farmakologi efavirenz¹⁸

Obat	Golongan Obat	Dosis yang Dianjurkan untuk Dewasa	Efek Samping Khas	Keterangan
Efavirenz	NNRTI	600mg tiap hari	Efek pada SSP, ruam, peningkatan konsentrasi enzim hati	Jangan digunakan bersama astemizole, carbamazepine, turunan ergot, indinavir, itraconazole, ketoconazole, methadone, phenobarbital, phenytoin, triazolam, voriconazole. Bersifat teratogenik pada primate.

2.2.2 Toksisitas efavirenz

Toksisitas utama efavirenz melibatkan sistem saraf pusat (SSP) berupa efek samping neuropsikiatri. Ruam kulit juga dapat terjadi di awal terapi. Potensi efek samping yang lain antara lain: mual, muntah, diare, kristaluria, peningkatan konsentrasi enzim hati, dan peningkatan kolesterol serum total.¹⁸

Polimorfisme gen CYP2B6 dilaporkan berhubungan dengan metabolisme efavirenz yang berhubungan dengan peningkatan konsentrasi efavirenz dalam plasma. Konsentrasi efavirenz dalam plasma berhubungan dengan kejadian efek samping neuropsikiatri. Konsentrasi efavirenz dalam plasma yang tinggi akan meningkatkan kejadian efek samping neuropsikiatri.^{10,13}

2.3 Efek samping neuropsikiatri

2.3.1 Definisi efek samping neuropsikiatri

Gangguan neuropsikiatri banyak terjadi pada pasien HIV/AIDS. Hal ini bisa terjadi akibat komplikasi infeksi HIV itu sendiri, efek samping terapi ARV, atau dampak sekunder dari infeksi oportunistik. Penelitian menunjukkan 14-50% pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz mengalami efek samping neuropsikiatri.¹

Kumpulan gejala neuropsikiatri yang disebabkan oleh karena toksisitas obat pada sistem saraf pusat disebut dengan efek samping neuropsikiatri. Gejala neuropsikiatri yang terjadi antara lain: pusing, insomnia, mimpi buruk, fluktuasi afektif, depresi, depersonalisasi, delusi paranoid, kebingungan hingga keinginan bunuh diri.¹

Efek samping neuropsikiatri dapat dibagi menjadi 6 kategori, yaitu gangguan kognitif, gangguan afektif, gangguan kecemasan, gangguan psikosis, gangguan tidur, dan gangguan neurologi lain.⁹

Pasien HIV/AIDS yang mengalami gangguan kognitif akan mengeluh berkurangnya konsentrasi, kemampuan mengingat, atau terganggunya fungsi eksekutif, sedangkan pasien HIV/AIDS yang mengalami gangguan afektif akan menunjukkan gejala depresi atau gejala mania. Gangguan kecemasan akan ditandai dengan serangan panik, gugup, takut atau berupa gejala obsesif kompulsif. Adanya halusinasi, delusi, atau perilaku yang agresif menandakan adanya gangguan psikosis. Gejala yang terjadi pada gangguan tidur dapat berupa sulit tidur, mimpi buruk, hipersomnia, atau rasa mengantuk yang berlebihan. Gejala

neurologi lain terdiri dari pusing, vertigo, sakit kepala yang baru muncul atau memberat secara signifikan.⁹

Efek samping neuropsikiatri dapat terlihat pada bulan pertama pemakaian efavirenz dan kemudian menghilang tetapi seringkali dapat menetap. Efek samping yang menjadi cukup berat memerlukan modifikasi terapi atau bahkan penghentian terapi. Sekitar 3% pasien HIV/AIDS berhenti terapi karena efek samping ini.^{1,4,5}

Efek samping neuropsikiatri telah dilaporkan dapat terjadi pada pasien HIV/AIDS yang memakai obat ARV golongan NNRTI dan PI. Efavirenz dikatakan paling sering menjadi penyebab efek samping ini. Frekuensi efek samping ini lebih rendah dan lebih ringan pada pemakaian etravirine dan rilpivirine.^{1,16,19}

Rekomendasi yang diberikan oleh pemerintah bila terjadi efek samping neuropsikiatri yang persisten dan berat adalah penggantian obat dari efavirenz menjadi nevirapin. Jika ada riwayat hepatotoksik atau hipersensitifitas berat pada pasien HIV/AIDS maka nevirapin tidak dapat diberikan dan dapat dipertimbangkan penggantian dengan obat ARV golongan PI.⁴

2.3.2 Diagnosis efek samping neuropsikiatri

Penentuan etiologi dari gejala neurologi (neuropati, perubahan kognitif, demensia) dan psikiatri (depresi, kecemasan, mania) sulit dilakukan. Gejala neuropsikiatri sebagai efek samping terapi ARV dan komplikasi infeksi HIV sering tumpang tindih. Efavirenz telah dihubungkan dengan efek samping

neuropsikiatri yang sulit dibedakan dari gangguan mental, penyalahgunaan zat, dan gejala neuropsikiatri yang berhubungan dengan HIV.⁸

Pasien HIV/AIDS yang mengalami gejala neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz namun tidak ada riwayat depresi sebelumnya sebaiknya dirujuk ke spesialis penyakit saraf untuk menghilangkan kecurigaan penyakit otak oleh karena HIV. Pemeriksaan saraf, pemeriksaan neuropsikiatri, dan MRI sebaiknya dilakukan. Pasien HIV/AIDS yang tidak ada petunjuk adanya penyakit otak terkait HIV pada hasil pemeriksaan akan dikonsultasikan ke spesialis penyakit jiwa. Tidak adanya alasan lain untuk menjelaskan gejala depresi menunjukkan bahwa gejala neuropsikologi yang terjadi merupakan efek samping neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz.⁸

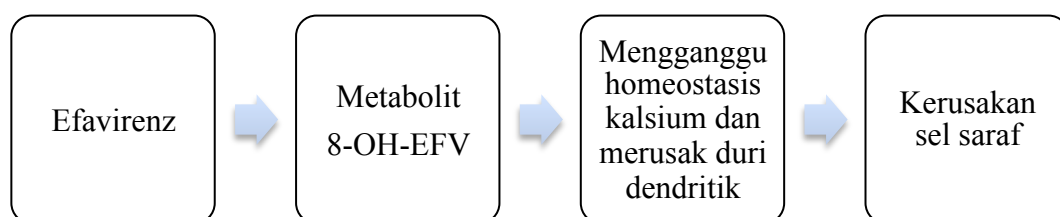
Kategori dan derajat efek samping neuropsikiatri dinilai dengan metode wawancara atau kuesioner. Kuesioner DASS (*Depression, Anxiety, and Stress Scale*) digunakan untuk menilai gejala depresi, kecemasan, dan stres. Gejala kognitif dinilai dengan CFQ (*Cognitive Failure Questionnaire*) atau SMMSE (*Standardized Mini Mental State Examination*) dan gangguan tidur dinilai dengan PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*). Skrining untuk gejala psikosis dengan menggunakan PQ (*Prodromal Questionnaire*).^{9,11,15,20-24}

2.3.3 Patofisiologi efek samping neuropsikiatri

Patofisiologi efek samping neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz masih belum diketahui secara pasti. Konsentrasi obat dalam plasma serta polimorfisme gen CYP2B6 telah ditemukan sebagai prediktor efek samping neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz pasien HIV/AIDS.⁹

Neurotoksik pada pemakaian efavirenz dapat terjadi melalui mekanisme peningkatan sitokin proinflamasi, penghancuran duri dendritik, atau dengan mengganggu homeostasis kalsium. Sebuah penelitian pada tikus menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif dan semakin rentan mengalami stres pada tikus yang diberi efavirenz. Hal ini dapat terjadi oleh karena adanya peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α .^{25,26}

Penelitian terbaru menemukan bahwa metabolit efavirenz merusak sel saraf. Efavirenz diubah menjadi 8-hidroksi-efavirenz (8-OH-EFV) di dalam tubuh. Metabolit 8-OH-EFV bersifat sepuluh kali lebih beracun dibandingkan dengan efavirenz. Konsentrasi obat yang rendah menyebabkan sel saraf kehilangan duri dendritik, kabel input sel saraf, sehingga sel saraf menjadi kurang responsif terhadap sinyal. Konsentrasi obat yang tinggi akan menyebabkan kematian sel saraf. Konsentrasi 8-OH-EFV dalam dosis harian efavirenz adalah sekitar tiga kali konsentrasi yang cukup untuk menghilangkan duri dendritik. Faktor genetik dari CYP2B6 dapat memperparah efek neurotoksik efavirenz oleh karena peningkatan metabolisme sehingga menyebabkan akumulasi 8-OH-EFV. Tingginya toksisitas 8-OH-EFV disebabkan oleh kemampuannya mengganggu homeostasis kalsium. Metabolit 8-OH-EFV dapat menginduksi masuknya kalsium dengan cepat ke dalam sel saraf sehingga menyebabkan kerusakan neuron.²⁶



Gambar 1. Mekanisme efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz

2.4 Faktor-faktor penyebab gangguan neuropsikiatri pada pasien HIV/AIDS

Gangguan neuropsikiatri pada pasien HIV/AIDS dapat disebabkan oleh berbagai hal, antara lain:

1) HIV

SSP merupakan lokasi predileksi dimana virus HIV dapat bereplikasi secara bebas, khususnya pada tahap penyakit lanjut. Neurotoksin yang dilepaskan oleh makrofag dan mikroglia memacu pelepasan sitokin dan kemokin yang akan menyebabkan modifikasi sinaps di korteks. Apoptosis atau kematian sel diperkirakan menjadi mekanisme paling umum yang menyebabkan hilangnya sel saraf. Karakteristik dari demensia terkait HIV adalah terjadinya degenerasi neurologi yang menyebabkan gangguan kognitif dan motorik secara progresif.⁶

2) Infeksi Toxoplasma di SSP

Infeksi toxoplasma merupakan penyebab terbanyak dari masa intraserebral fokal pada pasien HIV/AIDS. Letak lesi biasanya di korteks dan basal ganglia. Kista Toxoplasma mungkin muncul sebagai inflamasi granuloma padat atau kistik sekunder yang menyebabkan vaskulitis fokal. Gejala yang timbul dapat berupa gangguan mental, sakit kepala, dan demam.²⁷

3) Pemakaian obat ARV

Gangguan neuropsikiatri dapat disebabkan oleh obat-obat ARV. Efavirenz merupakan penyebab gangguan neuropsikiatri yang paling sering. Obat ARV lain yang juga bisa menyebabkan gangguan neuropsikiatri adalah etravirine dan rilpivirine.^{1,16,19}

4) Stresor

Stresor biologi, stresor fisik, dan stresor psikososial dapat menyebabkan gangguan psikiatri apabila seseorang tidak dapat menanggulangnya. Gangguan psikiatri yang dapat terjadi yaitu gangguan afektif, gangguan kecemasan, atau gangguan psikosis.²⁸

2.5 Faktor-faktor yang memengaruhi gangguan neuropsikiatri terkait efavirenz pada pasien HIV/AIDS

Gangguan neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz pasien HIV/AIDS dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain:

1) Umur

Ada hubungan antara umur dengan prevalensi gangguan neurokognitif. Penelitian menunjukkan umur rata-rata pasien dengan gangguan neurokognitif lebih tua bila dibandingkan dengan umur rata-rata pasien tanpa gangguan neurokognitif.⁷

2) Jenis Kelamin

Jenis kelamin berhubungan dengan kejadian depresi. Pasien HIV/AIDS perempuan memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk mengalami depresi dibandingkan pasien laki-laki.²⁹

3) Durasi Terapi

Efek samping neuropsikiatri terjadi paling tinggi pada bulan pertama pemakaian efavirenz dan kejadian terus menurun dari waktu ke waktu. Pada bulan pertama 41,2% pasien mengalami efek samping ini dan setelah 12 bulan hanya tersisa 5,9% pasien.³⁰

4) Jumlah CD4

Riwayat immunosupresi (jumlah CD4 <200 sel/mm³) dikaitkan dengan peningkatan gangguan neurokognitif. Setiap penurunan jumlah sel CD4 sebanyak 50 terkait dengan penurunan fungsi neurokognitif.⁷

5) Polimorfisme gen CYP2B6

Metabolisme utama efavirenz dilakukan oleh CYP2B6. Penelitian menunjukkan variasi alel 516G>T pada gen CYP2B6 berhubungan dengan penurunan aktivitas isoenzim CYP2B6, peningkatan kadar efavirenz dalam plasma, dan peningkatan insidensi efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz.¹⁰

6) Ras

Perbedaan ras terbukti menimbulkan paparan efavirenz yang berbeda pula. Polimorfisme gen CYP2B6 lebih sering terjadi pada orang Afrika-Amerika daripada orang Eropa-Amerika sehingga orang Afrika-Amerika lebih besar kemungkinan terpapar efavirenz dan mengalami efek samping neuropsikiatri.¹³

7) Konsentrasi Efavirenz dalam Plasma

Konsentrasi efavirenz dalam plasma memengaruhi kejadian efek samping neuropsikiatri. Pasien HIV/AIDS dengan konsentrasi efavirenz dalam plasma yang tinggi lebih berisiko mengalami efek samping neuropsikiatri.^{9,12,19}

8) Riwayat gangguan neuropsikiatri

Riwayat gangguan neuropsikiatri dapat memprediksi terjadinya efek samping neuropsikiatri. Pasien yang memiliki riwayat neuropsikiatri lebih rentan mengalami efek samping bila dibandingkan dengan pasien HIV/AIDS yang tidak ada riwayat gangguan neuropsikiatri sebelumnya.¹⁹