

NEUROPATI PADA PENDERITA HIV

Paulus Sugianto*

ABSTRACT

The purpose of this article is to enhanced our knowledge in diagnosis and treatment of peripheral neuropathies in Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients. Peripheral neuropathies are common in HIV infection. Symptomatic neuropathy occurs in approxymately 10-15% of HIV infected patients overall. Peripheral neuropathies are complex and diverse, complicate all stages of the HIV disease and cause considerable morbidity and disability in HIV-infected individuals and AIDS patients.

There are major clinical types of HIV-associated neuropathies, Seroconversion-related neuropathies, Distal Sensory Polyneuropathy (DSP), acute and chronic inflammatory demyelination polyradiculomyelopathy and nucleoside associated toxic neuropathies. Distal sensory polyneuropathy occurs approximately 30% of patient with a CD4 cell count at below 200/ μ L.

Due to many disease associated with HIV management and treatment of the patient is depend on clinical presentasion, diagnosis and degree of HIV disease, we will discuss these various complication according to the degree of HIV disease.

Keywords: HIV, peripheral neuropathy

ABSTRAK

Tujuan artikel ini adalah untuk meningkatkan pengetahuan kita dalam diagnosis dan pengobatan neuropati perifer pada Human Immunodeficiency Virus (HIV). Peripheral neuropati yang umum pada infeksi HIV adalah neuropati simtomatik yang terjadi pada 10-15%. Kejadian neuropati perifer ini sangat kompleks serta beragam dan hal ini dapat menyebabkan morbiditas dan kecacatan yang cukup banyak pada orang yang terinfeksi HIV dan penderita AIDS.

Jenis neuropati terkait HIV adalah neuropati Serokonversi, polineuropati distal sensorik (DSP), polyradiculomyelopathy, demielinasi kronis inflamasi dan neuropati yang terkait nukleosida beracun dan. polineuropati distal sensorik. Angka kejadiannya sekitar 30% dari pasien dengan jumlah CD4 di bawah 200 / μ L

Karena banyak penyakit yang berkaitan dengan manajemen HIV dan pengobatan pasien tergantung pada penegakkan diagnosis klinis dan derajat penyakit HIV, maka akan dibahas berbagai komplikasi neuropati perifer menurut tingkat penyakit HIV.

Kata Kunci: HIV, neuropati perifer

*Departemen Ilmu Penyakit Saraf, FK Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

PENDAHULUAN

Neuropati perifer yang timbul pada penderita dengan *human immunodeficiency virus* (HIV) pada umumnya timbul pada awal dari penyakit HIV, akan tetapi kelainan ini dapat juga terjadi pada seluruh tahapan penyakit dan gambaran klinis yang timbul bervariasi dan kompleks.¹

Seiring dengan perkembangan ilmu dan dengan adanya obat *highly active antiretroviral therapy* (HAART) yang lebih baik, maka angka umur harapan hidup penderita makin bertambah sehingga hal ini mengakibatkan kelainan pada sistem saraf tepi yang timbul akan makin banyak. Penggunaan kombinasi obat-obatan HAART yang terbaru juga ikut mempunyai andil dalam terjadinya neuropati perifer ini. Gangguan sistem saraf tepi pada penderita HIV dapat berupa suatu neuropati perifer baik yang tipe motorik, maupun sensorik dan gangguan neuropati perifer.

Komplikasi neuropati yang cukup sering timbul pada penderita HIV ini berupa polineuropati sensoris bagian distal (*distal painful sensorimotor polyneuropathy*) berkisar 35% dari seluruh penderita^{2,3}, sedangkan peneliti lain menunjukkan komplikasi neuropati pada

penderita dengan kelainan neurologis hanya berkisar 10% saja.⁴ Gejala yang ditimbulkan disebabkan oleh karena terganggunya saraf pada tangan dan kaki dan gejala yang timbul dapat berupa nyeri ataupun rasa tebal (numbness) pada tangan dan kaki. Komplikasi ini biasanya timbul pada tahap lanjut, sedangkan neuropati demyelinisasi inflamasi dapat timbul pada tahap awal atau sedang.

Mengingat bervariasinya gejala serta waktu timbulnya gejala berbeda-beda, maka komplikasi dari neuropati perifer ini dikelompokkan menjadi 3, yaitu gejala yang timbul pada stadium awal penyakit HIV ($CD4 \geq 500 \text{ cell}/\mu\text{L}$), stadium menengah ($CD4$ antara 200-500 $\text{cell}/\mu\text{L}$), dan stadium lanjut ($CD4 \leq 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$) (tabel 1).

ETIOLOGI

Sebagai penyebab terjadinya neuropati perifer baik yang motorik, maupun sensoris pada penderita HIV dapat disebabkan oleh berbagai sebab antara lain :

- 1 Virus HIV sendiri..
- 2 Infeksi oportunistik yang terjadi karena penurunan respon imun yang progresif, misalnya sitomegalovirus, herpes zoster, mikobakterium.
- 3 Guillain Barre syndrome.
- 4 Kondisi yang sering kali berhubungan dengan penyakit kronis.
 - a. Nutrisi yang tidak mencukupi.
 - b. Gangguan elektrolit.
 - c. Kanker.
 - d. Gagal ginjal dengan uremia.
- 5 Penggunaan banyak obat (*multiple drug therapy*), pemakaian ramuan herbal, seperti :
 - INH, ethambutol
 - Metronidazole.
 - Taxol, thalidomide
 - Vinblastine, vincristine
- 6 Penggunaan obat antiretrovirus, seperti didanosine, stavudine dan zalcitabine.

NEUROPATHOGENESA

Peranan gp120 dalam terjadinya neuropati pada penderita HIV diperlihatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Keswani dan kawan-kawan yang menunjukkan bahwa gp120 dalam dosis kecil (pikogram/ml) menyebabkan depolarisasi membran mitokondria neuron yang bergantung kepada dosis, pemendekan/ kerusakan bagian-bagian neuron, degenerasi neuron, pelepasan sitokrom C dan fragmentasi inti DNA neuron. Diduga proses yang terjadi ini merupakan proses yang kompleks melalui interaksi antara neuron sensoris ganglion akar dorsalis (*Dorsal Root Ganglion/DRS*) dan sel Schwann dengan reseptor kemokin CXCR4, gp120 atau SDF-1 α (*monogamous CXCR4 ligand stromal derived factor*), terdapat peningkatan RANTES (*Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*) yang disebabkan oleh sel Schwann melalui reseptor CXCR4. Sel schwann mensekresi RANTES yang terikat pada reseptor kemokin CCR5 pada neuron dan menginduksi terjadinya peningkatan (*upregulation*) TNF- α oleh neuron. Peningkatan dari TNF- α ini menyebabkan terjadinya kematian neuron melalui jalur apoptosis yang klasik pada neuron sensoris. Degenerasi aksonal dihambat sebagian oleh inhibitor kaspase yang spesifik, akan tetapi proses ini tidak jelas apakah efek ini adalah akibat langsung pada mekanisme yang melatar-belakangi degenerasi akson atau merupakan efek tidak langsung akibat kematian badan neuron akibat apoptosis.⁵

Hilangnya inervasi kulit berhubungan dengan terjadinya nyeri neuropati pada neuropati sensoris oleh karena HIV.⁶ Aktivasi makrofag akan menyebabkan terjadinya kerusakan pada akson. Kerusakan akson pada motor neuron ini akan menyebabkan terjadinya aktivasi mikroglia pada kornu anterior.

Gambaran klinis

Mengingat komplikasi neuropati perifer yang timbul bervariasi, maka gejala klinis yang timbul juga bervariasi sesuai dengan komplikasi yang timbul. Komplikasi yang timbul pada umumnya sesuai dengan stadium dari HIVnya.

Tabel 1. Komplikasi saraf tepi pada penderita HIV.

HIV stadium awal :

- Neuropathy yang disebabkan oleh karena serokonversi.
- *Guillain-Barre syndrome*.
- Mononeuropati.

HIV stadium sedang:

- *Chronic Inflammatory demyelinating polyneuropathy*.
- Mononeuritis multiplex.
- *Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*.
- Poliradikulopati oleh karena syphilis.
- Neuropati oleh karena hepatitis C.
- Neuropati oleh karena infeksi virus *Human T-lymphotropic tipe I (HTLV-1)*.
- Sindroma motor neuron.

HIV stadium lanjut :

- Polineuropati sensoris simetris distal.
- Neuropati autonom.
- Poliradikulopati lumbosakral oleh karena HIV.
- Poliradikulopati oleh karena cytomegalovirus (CMV).
- Mononeuritis multiplex oleh karena CMV.

Neuropathy yang disebabkan oleh pemakaian obat-obatan:

- Obat-obatan antiretrovirus : didanosine, stavudine dan zalcitabine.
- Obat-obatan lain, seperti : Ethambutol, HMG CoA reductase inhibitors, isoniazid, taxol, thalidomide, vinblastine, dan vincristine.

Melihat banyaknya komplikasi saraf tepi yang timbul pada penderita HIV, maka di bawah ini akan dibahas beberapa komplikasi yang sering terjadi.

Neuropati perifer dan kranial dapat timbul secara bersamaan atau tunggal pada stadium awal penyakit berkisar pada minggu ke-1 sampai minggu ke-2 penyakit, dengan gejala demam yang akut. Gejala yang tampak berupa kelumpuhan saraf kranial ke-VII (*facial nerve palsy*), kadang didapatkan gangguan pada saraf ke-V. Dapat pula timbul kelainan yang memberikan gejala seperti sindroma GuillainBarre, akan tetapi pada kondisi ini tidak ditemukan adanya disosiasi sitoalbumin pada pemeriksaan cairan serebro spinalis yang biasanya ditemukan pada sindroma Guillain Barre. Pada pemeriksaan elektromiografi (EMG) didapatkan gambaran adanya pemanjangan *distal latencies*, *delayed F-wave latencies*, penurunan kecepatan hantar saraf.⁷

Pada tahap lebih lanjut, yaitu pada stadium menengah neuropati yang timbul pada stadium ini sangat berhubungan dengan gangguan imune (menengah neuropati yang timbul pada

stadium ini sangat berhubungan dengan gangguan imune (*immune dysregulation*) yang disebabkan oleh HIV atau adanya infeksi yang bersamaan dengan hepatitis C.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

Pada umumnya timbul pada stadium awal atau stadium menengah dari penyakit HIV, seringkali timbul pada penderita dengan kadar CD4 berkisar 200-500 cell/ μ L.

Dari gambaran patologi didapatkan demyelinisasi dan remyelinisasi segmental dengan predominant infiltrat periventrikular, infiltrasi limfosit dan makrofag lebih dominan dan kerusakan akson lebih banyak dijumpai dibandingkan pada penderita yang non HIV. Pada kasus yang akut infiltrat terutama terdiri dari limfosit CD8.

Pada pemeriksaan cairan serebro spinalis didapatkan pleiositosis mononuklear (pada umumnya jumlah sel < 50 sel/mm³) dan peningkatan protein.

Sebaiknya dihindari penggunaan obat HAART yang bersifat neurotoksik seperti d4T, ddI dan ddC.

Tatalaksana pengobatan pada kasus ringan penderita perlu diawasi saja karena bisa terjadi remisi spontan sedang pada kasus yang parah bisa dipertimbangkan penggunaan kortikosteroid, plasmapheresis atau gammaglobulin intravena.

Mononeuritis Multiplex

Dapat timbul pada stadium awal atau menengah pada penderita HIV. Sebagai penyebab pada stadium awal, kemungkinan disebabkan oleh vaskulitis atau neuropati akibat kelainan sistem imun yang akan membaik spontan. Bila terjadi pada stadium lanjut dengan CD4 kurang dari 50/ μ l penyebabnya mungkin adalah infeksi *cytomegalo virus (CMV)*, hepatitis C dan varizella zoster.^{8,9} Kemungkinan juga disebabkan oleh kompleks imun pada infeksi hepatitis B dan C atau *cryoglobulin*.¹⁰

Pemeriksaan patologi dengan biopsi saraf suralis atau saraf lain yang terkena. Infiltrasi inflamasi perivaskular endoneurial, epineurial dan pada beberapa penderita didapatkan bukti *vaskulitis nekrotizing*. Vaskulitis kemungkinan disebabkan oleh adanya deposisi kompleks imun (dari HIV atau hepatitis B dan C) pada pembuluh darah perineurial dengan segala kerusakan yang ditimbulkannya.

Gambaran klinis yang timbul, bila penyebabnya adalah vaskulitis maka pada penderita akan dijumpai vaskulitis dimana-mana terutama pada kulit dan sendi. Terdapat neuropati multifokal yang pada umumnya jenis aksonal.¹¹ Keluhan pada umumnya didapatkan mati rasa dan rasa pedih pada satu daerah yang sesuai dermatom saraf diikuti dengan gangguan motorik dalam beberapa hari atau minggu. Neuropati yang awalnya bersifat multifokal kemudian berkembang menjadi neuropati yang simetris.⁸

Pada kasus ringan tidak perlu terapi karena bisa terjadi remisi spontan. Pada kasus berat perlu dipikirkan penggunaan imunoglobulin intravena dan prednison jangka pendek. HAART diperlukan pada kasus dengan kadar virus yang meningkat. Apabila terdapat infeksi hepatitis B perlu dipertimbangkan penggunaan lamivudine dan tenofovir karena kedua jenis obat tersebut bisa mengurangi jumlah virus hepatitis B sehingga bisa mengurangi pembentukan kompleks imun.

Peripheral Neuropathy in Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome (DILS)

Neuropati ini timbul oleh karena adanya limfositosis dari CD8 yang persisten, yang mempunyai gejala khas berupa adanya limfositosis CD8 poliklonal yang menetap pada darah tepi dan adanya infiltrasi CD8 sel T ke jaringan *viscera*, seperti kelenjar saliva, paru-paru, ginjal, saluran pencernaan, dan saraf tepi. Apabila infiltrasi terjadi pada kelenjar saliva, maka akan tampak gejala yang menyerupai dengan sindroma Sjorgen.

Penderita ini seringkali mempunyai kadar CD4 yang lebih tinggi dibandingkan penderita lain.

Gejala klinis yang timbul berupa neuropati sensoris simetris pada bagian distal dapat bersifat akut atau subakut multifokal dalam waktu beberapa hari sampai minggu. Biasanya simetris, nyeri, terdapat neuropati sensorimotor pada penderita dengan parotidomegali dan *sicca syndrome*, kadang disertai limfadenopati dan splenomegali. Sepertiga penderita mengalami gangguan yang asimetris pada awalnya kemudian berlanjut menjadi simetris. Saraf kranial yang bisa terkena adalah saraf ke tujuh yang biasanya menyertai penderita dengan parotidomegali.¹¹

Pada pemeriksaan elektrofisiologi tampak gambaran neuropati aksonal.

Pemeriksaan patologi didapatkan infiltrasi multivisceral yang ditandai dengan hiperlimfositosis CD8 (jumlah CD8 bisa mencapai 1000 sel/ μ l pada organ visceral seperti kelenjar ludah, paru, ginjal, traktus gastrointestinalis dan saraf perifer).⁸ Lesi biasanya pada akson, hanya 15% yang mengalami demyelinisasi, terdapat infiltrasi CD8 dengan peningkatan kadar virus HIV dan infiltrasi angiosentri pada epineurium dan endoneurium tanpa kerusakan dinding pembuluh darah.¹¹ Pada biopsi saraf juga dijumpai adanya ekspresi protein p24 HIV tanpa nekrosis dinding pembuluh darah.⁸

Pada pemeriksaan darah tepi dijumpai limfositosis CD8 poliklonal yang menetap [Ferrari *et al*, 2006]⁸ dan pada pemeriksaan cairan serebro spinalis dijumpai pleositosis limfositosis ringan yang non spesifik, protein bisa mencapai 2 g/l.¹¹

Terapi dengan menggunakan HAART merupakan terapi yang efektif dan pada penderita yang tidak menunjukkan perbaikan bisa diberikan bersamaan dengan kortikosteroid.

Syphilitic Polyradiculopathy

Merupakan komplikasi yang jarang dijumpai, biasanya timbul pada penderita dengan kadar CD4 berkisar antara 200-500 cell/ μ l.

Gambaran klinis yang tampak berupa nyeri kaki bilateral dengan kelemahan kaki yang asimetris, terdapat gangguan sensorik pada bagian distal selama beberapa minggu. Secara klinis sangat mirip dengan radikulopati pada CMV, sehingga seringkali sulit dibedakan.

Pemeriksaan serologi treponema akan menunjukkan hasil yang negatif. Pada pemeriksaan CSF dijumpai pleositosis PMN, meningkatnya kadar protein dan turunya kadar glukosa yang juga dijumpai pada radikulopati CMV.

Dapat diberikan terapi empiris dengan penisillin.

HIV-associated sensory neuropathies (HIV-SN)

Neuropati yang timbul oleh karena virus HIV sendiri. Nyeri merupakan gejala utama pada kelainan ini, gambarannya adalah bilateral, gejala timbul dengan perlahan-lahan (*gradually onset*). Gejala yang timbul berupa nyeri, mati rasa yang nyeri (*painful numbness*), atau rasa terbakar. Pada umumnya gejala paling berat pada telapak kaki dan memberat pada malam hari. Seringkali juga timbul hiperalgesia dan allodinia. Kaki amat sensitif bila disentuh, penggunaan kaos kaki menyebabkan nyeri dan jalannya menjadi *antalgic*. Pada nyeri neuropati yang tergantung pada panjang akson, disesthesia dari esktremitas bawah akan menjalar menjalar ke arah proksimal dalam waktu beberapa bulan dan bisa mengenai ujung jari kaki pada saat mencapai pertengahan kaki. Tanda khas adanya keluhan nyeri tidak disertai adanya kelemahan atau ada sedikit kelemahan yang terbatas pada otot kaki intrinsik. Pada pemeriksaan didapatkan refleks *ankle* yang menurun sampai hilang dan kehilangan rasa raba pada bagian distal. Pada pemeriksaan elektrofisiologi gambaran serabut saraf besar yang bermielin (*large myelinated fibers*) menunjukkan adanya *axonal, length-dependent, sensory, polyneuropathy*.⁹

Distal Symmetrical Sensory Polyneuropathy (DSPN)

Polineuropati sensoris bagian distal (*distal painful sensorimotor polyneuropathy*) ini berkisar 35% dari seluruh penderita.^{2,3} Kelainan ini biasanya timbul pada tahap lanjut dan diperkirakan 30% dari penderita dengan kadar CD4 kurang dari 200/ μ l dan ditandai dengan degenerasi akson dari serabut sensoris dengan sedikit regenerasi dari serabut saraf.¹² Faktor resiko terjadinya DSPN adalah usia tua, jumlah CD4 dan meningkatnya kadar virus HIV. Faktor genetik mungkin juga memegang peran.

DSPN biasanya terjadi pada penderita usia tua dengan kadar Hb yang rendah, penderita dengan AIDS dan demensia kompleks, myelopati dan infeksi intraseluler *Mycobacterium avium*, konsumsi alkohol.¹³ Etiologi/ penyebab dari kelainan ini diduga bersifat multifaktorial. Salah satunya akibat paparan dengan NRTI (didanosine, zalcitabine dan stavudine) atau penggunaan terapi dengan menggunakan protease inhibitor (indinavir, saquinavir dan ritonavir) atau obat lain yang dipakai pada HIV misalnya vincristine, INH, Ethambutol dan dapson, jarang dijumpai adanya defisiensi vitamin B₁₂.^{8,14}

Dapat didiagnosa sebagai DSPN apabila didapatkan minimal 1 gejala klinis yang berupa simetris, bilateral pada pemeriksaan neurologis hilangnya rasa getar bagian distal dan nyeri tusuk dan penurunan reflek *ankle*.¹⁵ Parestesi berkembang ke arah kedua kaki dan seluruh ekstremitas bagian bawah. Parestesi jarang dijumpai pada tangan. Sebanyak 25% penderita mengalami kejang pada kaki, nyeri seperti diiris sehingga susah berjalan. Sebanyak 66% penderita *ankle reflex* mengalami penurunan dan kadang menghilang. Kadang terjadi myelopati neuropati serabut saraf kecil tanpa gangguan refleks. Gangguan sensoris yang paling dominan meliputi gangguan nyeri, suhu, vibrasi sedangkan rasa proprioseptif biasanya normal atau sedikit terganggu.¹⁶ Bila didapatkan gangguan proprioseptif maka kemungkinan terjadi myelopati vakuolar. Kelemahan ekstremitas bagian distal meliputi otot kaki intrinsik yang sifatnya ringan dan terjadi pada kasus yang lama.¹¹

Gejala klinis neuropati akan bertambah berat dengan meningkatnya kadar virus dalam darah tetapi DSPN bisa terjadi juga pada penderita yang tidak mengalami peningkatan kadar virus. HAART bisa menurunkan progresifitas penyakit, meningkatkan sistim kekebalan tubuh dan menurunkan resiko terjadinya DSP.⁸

Patofisiologis

Patogenesis penyakit ini sulit dimengerti. Infeksi langsung HIV pada saraf tepi tidak bisa membuktikan sebagai penyebabnya, jadi kemungkinan ada mekanisme lain yang lebih berperan, dapat oleh karena aktivasi kekebalan tubuh, tetapi bisa juga oleh karena bagian dari virus, yaitu gp120. Tempat kerusakan juga masih kontroversi. Bagian saraf yang sering terkena adalah *dorsal root ganglion (DRG)*/ ganglion akar dorsalis yang menyebabkan neuropati pada punggung dan kerusakan korda-spinalis dengan degenerasi traktus grasilis dan akson yang menjadi tempat kerusakan utama, sedangkan gangguan pada DRG sifatnya sekunder akibat kerusakan dari akson. DRG biasanya berisi neuron yang mengalami degenerasi dengan makrofag dan limfosit yang teraktifasi.⁸ Tingkat keparahan penyakit berhubungan dengan jumlah infiltrasi sel mononuklear dan makrofag, jumlah neuron ganglion radik dorsalis yang rendah dan nodul *Nageotte* yang banyak.¹² Populasi makrofag yang berada di dekat saraf amat penting dan kerusakan dipengaruhi oleh aktivasi sel mononuklear dan makrofag yang teraktifasi akibat infeksi.¹⁷

Kelainan bersifat neuropati aksonal, tetapi 25% penderita mempunyai elektrofisiologi yang abnormal tanpa ada keluhan dan sebaliknya 20% penderita secara klinis menunjukkan DSPN hasil tesnya adalah normal. Pada pemeriksaan elektrofisiologi ditemukan potensial aksi

saraf sensoris suralis menurun atau tidak ada. Polineuropati tergantung dari panjang akson, hal ini yang membedakan DSP dengan inflammatory demyelinating neuropathy. Pada pemeriksaan EMG didapatkan denervasi partial kronik atau akut dari otot ekstremitas basah bagian distal.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Herrmann dkk dengan melakukan pemeriksaan elektrofisiologi pada serabut saraf sensoris kecil pada kaki menunjukkan gangguan pada serabut saraf sensoris yang kecil ini (*small sensory fibers*) (*leg epidermal nerve fiber density, cooling and heat pain threshold*) dapat memberikan suatu gambaran akan terjadinya suatu gejala yang tampak dari neuropati sensoris distal oleh karena HIV ini dalam waktu 6 sampai 12 bulan kemudian.¹⁸

Diduga ada tiga mekanisme yang mungkin terjadi dengan satu atau lebih kemungkinan tersebut terjadi bersamaan.

Kemungkinan pertama adalah terganggunya fungsi dan hilangnya DRG yang menyebabkan terjadinya *dying back neuropathy* (neuropati yang terjadi menjalar ke arah proksimal) dan perubahan korda spinalis. Perubahan tersebut ditandai dengan degenerasi traktus gracilis. DRG amat sensitif terhadap kerusakan oleh HIV, karena tidak memiliki sawar darah otak (*blood brain barrier*) atau sawar darah saraf (*blood nerve barrier*).

Mekanisme kedua menekankan pada akson sebagai tempat kerusakan utama, sedangkan DRG adalah sekunder akibat kerusakan akson. Kerusakan ini disebabkan oleh karena aktivasi sistem imun di daerah perivaskular, seperti makrofag, sel satelit, sel Langerhans, karena infeksi HIV atau secara tidak langsung akibat bagian dari virus HIV, yaitu gp120.

Mekanisme ketiga adalah akibat populasi dari makrofag yang terletak di dekat saraf yang mengalami aktivasi akibat infeksi atau akibat peningkatan produksi makrofag dari sumsum tulang.¹¹ Miller dkk menunjukkan biopsi saraf pada penderita dengan HIV terdapat banyak sekali *heavy CD-8 positif lymphocyte perivascular infiltrat* dengan peningkatan kadar CD8 limfosit di pembuluh darah tepi.¹⁹

Beratnya neuropati yang timbul berhubungan dengan derajat infiltrasi dari makrofag dan mononuklear (monosit, limfosit).²⁰

Tapi tidak satupun dari kemungkinan diatas yang dapat menjelaskan mengapa ekstremitas bagian atas tidak terkena. Keterangan yang menyebutkan bahwa kaki mempunyai serabut saraf yang lebih panjang, sehingga lebih rentan terhadap serangan, tetap tidak dapat menjelaskan mengapa neuropati yang berat tidak mengenai ekstremitas atas.

Gambaran patologi yang khas dari DSPN adalah degenerasi dari *small unmyelinated akson* dan lebih jarang degenerasi pada akson yang bermielin dan juga adanya infiltrasi sel-sel inflamasi (sel T dan makrofag) pada daerah perivaskular dari epineurium dan endoneurium. Demyelinisasi yang terjadi bukan segmental tetapi akibat dari degenerasi aksonal.¹¹ Yang paling khas pada penyakit ini adalah degenerasi akson pada akson yang panjang di daerah distal/ saraf perifer bagian distal dengan penurunan serabut yang bisa mencapai 27%.^{8,10} Adanya sel satelit yang berdekatan dengan radis ganglia dorsalis (*Dorsal root ganglia /DRG*) bisa membantu diagnosa HIV.¹⁸

Pemeriksaan laboratorium yang perlu dikerjakan adalah pemeriksaan hepatitis B, hepatitis C, kadar vitamin B₁₂, asam folat dan fungsi kelenjar thiroid untuk menyingkirkan diagnosa yang lain.

Biopsi nervus suralis tidak diperlukan, Biopsi kulit diperlukan untuk memeriksa densitas serat saraf intraepidermal

Tatalaksana

Tatalaksana ditujukan untuk mengatasi penyebab dan mengurangi keluhan seperti koreksi terhadap defisiensi zat tertentu, menghindari obat yang bersifat neurotoksik dan penyebab lain

yang berpotensi menyebabkan nyeri misalnya konsumsi alkohol, uremia dan kencing manis. Penggunaan anti nyeri secara bertahap mulai dari NSAID, analgesik topikal (lidokain dan capsaicin), antidepresan trisiklik (amitriptilin dan desipramine, nortriptilin), anti epilepsi seperti gabapentin dan lamotrigine, dan obat narkotik analgesik pada kasus yang refrakter misalnya (oxycodone, morfin, dan *fentanyl patches*).⁸

Simpson dkk menunjukkan lamotrigine bermanfaat untuk mengurangi keluhan nyeri yang timbul²¹, akan tetapi tidak bermanfaat pada polineuropati yang disebabkan oleh dideoxynucleoside,²² sedangkan Schiffitto dkk menunjukkan bahwa penggunaan human recombinant Nerve Growth Factor (NGF) memberikan perbaikan untuk nyeri neuropati dan nyeri tusuk yang terjadi.²³ Pada penelitian Simpson dkk yang menggunakan pregabalin sebagai obat anti-nyeri untuk neuropati HIV didapatkan bahwa Pregabalin tidak lebih baik daripada plasebo untuk pengobatan nyeri karena HIV.²⁴

Klonazepam dan karbamazepin bisa dipakai untuk mengurangi disestesia. Obat-obatan tersebut harus diberikan dengan pengawasan yang ketat karena sebagian penderita akan mengalami efek samping dan sebagian obat berinteraksi dengan HAART. Pada awal pengobatan sering kali terjadi eksaserbasi. Narkotika bisa dipakai pada kasus yang refrakter.¹¹

Neuropati Otonom

Neuropati otonom ini terjadi pada 12% dari penderita HIV, seringkali terjadi bersama dengan DSPN. Neuropati otonom ini terjadi pada tahap lanjut dari HIV.

Gambaran klinis yang paling sering dijumpai adalah hipotensi postural dan gastroparesis

Penatalaksanaan meliputi hindari faktor penyebab eksaserbasi misalnya penggunaan antidepresan trisiklik. Apabila postural hipotensi tidak membaik dengan penambahan garam pada diit dan pemakaian kaos kaki khusus maka perlu dipertimbangkan pemberian fludrokortison. Obat untuk meningkatkan motilitas gaster seperti cisapride bisa mengatasi gastroparesis.

Cytomegalovirus Polyradiculopathy.

Infeksi CMV dapat menyebabkan terjadinya neuropati yang berupa *polyradiculopathy*, kelainan ini seringkali terjadi bersamaan dengan myelopati. Angka kejadian bersekitar 2% penderita HIV stadium lanjut, penyakit bisa terjadi walaupun penderita masih dalam perawatan untuk infeksi CMV. Apabila tidak diterapi CMV poliradikulopati bisa menyebabkan kematian dalam beberapa hari atau minggu.¹¹

Pada sepertiga kasus dijumpai kelainan pada organ lain terutama retina. Keluhan timbul secara subakut selama beberapa hari meliputi nyeri pada punggung bawah, sesuai dengan persarafan nervus ischiadicus disertai kelemahan dan gangguan sensoris pada kedua kaki dan meningkat menjadi paraparesis areflexia serta hilangnya sensoris pada bagian distal. Dua pertiga penderita mengalami gangguan kencing mulai keluhan ringan sampai terjadi retensio urin. Reflek *ankle* masih normal, sangat jarang diumpai reflek babinski. Adanya gangguan sensoris pada daerah torak menunjukkan adanya gangguan pada korda spinalis.¹¹ Ekstremitas bagian atas bisa terganggu pada stadium yang lebih lanjut.⁸

Dengan penggunaan HAART prevalensi menurun.

Denervasi yang luas otot –otot paraspinal yang menandakan adanya kerusakan akson pada radiks lumbosakral dan keterlambatan respon pada otot kaki. Konduksi saraf kadang normal.⁸

Pada pemeriksaan patologi didaatkan adanya inflamasi dan nekrosis pada saraf radik dorsalis dan ventralis, juga kadang dijumpai virus CMV di parenkim saraf endotelial. Pada kasus

berat diumpai kongesti vaskular, edema dan nekrosis parenkim, infiltrat PMN pada radiks saraf dan radang myelitis ringan.

Pada pemeriksaan cairan serebro spinalis didapatkan adanya pleositosis polimorfonuklear (PMN) pada 90% penderita, terkadang melebihi 200 sel/ μ l, juga dapat disertai adanya *hypoglycorhachia* dan peningkatan kadar protein. Penyakit lain pada penderita HIV stadium lanjut yang juga memberikan gambaran cairan serebro spinal seperti ini adalah meningitis limfomatososa, sifilis, herpes simpleks. Penemuan CMV dengan pemeriksaan PCR pada CSF adalah positif pada hampir 90% penderita.

Pemeriksaan MRI lumbosakral atau myelografi diperlukan untuk menyingkirkan diagnosa yang lain. Pada MRI didapatkan penebalan radiks saraf, penemuan ini sangat mendukung walaupun tidak spesifik untuk CMV poliradikulopati.

Terapi meliputi obat anti-CMV diikuti dengan HAART. Anti CMV yang diberikan meliputi gancyclovir, foscarnet atau keduanya pada kasus yang berat. Pada 2 minggu pertama pengobatan klinis penderita kadang memburuk dan hal bukan berarti kegagalan terapi. Pemeriksaan ulang CSF sebaiknya dikerjakan dalam waktu 3 minggu untuk mengetahui apakah ada penurunan jumlah sel PMN.¹¹

Cytomegalovirus-induced Mononeuritis Multiplex

Kelainan ini dijumpai pada penderita HIV stadium lanjut. Pada umumnya didapatkan pada penderita dengan kadar CD4 kurang dari 50/ μ l. Hampir sepertiga penderita didapatkan kelainan diluar kelainan yang timbul pada sistem saraf dan seperempat menderita gangguan neurologis yang luas seperti perlambatan mental (*mental slowing*).

Pada umumnya saraf yang terkena adalah saraf kutaneus peroneus lateralis dari paha, saraf laringeus rekuren dan interkostalis.

Pada pemeriksaan neurofisiologi didapatkan penurunan *compound muscle action potentials (CMAP)*, kecepatan hantar saraf sedikit menurun atau normal, *senosry nerve action potentials* yang menrun, gelombang F mengalami perlambatan atau hilang sama sekali.

Pada pemeriksaan cairan serebro spinalis dijumpai pleositosis polimorfonuklear hanya terjadi pada 15 % penderita. Pemeriksaan DNA CMV pada cairan serebro spinal bisa positif pada 90% kasus.

Terapi dapat dilakukan dengan pemberian gansiklofir atau foscarnet. 80% penderita akan membaik dalam waktu 3 minggu dan hanya sepertiga penderita yang sembuh total.

Neuropati akibat pemakaian obat

Obat antiretroviral seperti ddC, ddI dan d4T bisa menyebabkan neuropati perifer yang dikenal sebagai *nucleoside neuropathy* atau neuropati toksik akut. Obat ddC menjadi penyebab tersering setelah itu baru d4T dan ddI. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan stavudine (d4T) pada penderita HIV memberikan efek samping yaitu timbulnya gangguan neuropati perifer.^{25,26,27} Bisa juga akibat penambahan obat lain pada regimen yang sudah ada misalnya hidroksiurea, *reverse transcriptase inhibitor*, tenovir. Juga obat-obatan lain yang digunakan bersama untuk mengatasi infeksi oportunistik yang timbul ataupun penyakit lain dapat juga menimbulkan neuropati ini, antara lain : vinkristin, vinblastin, taxol, INH, ethambutol, dapson, thalidomide dan HMG-CoA reductase inhibitor.

Angka kejadian akan meningkat dengan meningkatnya dosis dan lama terapi. Insiden berkisar antara 15% -40 %. Neuropati akibat pemakaian nukleosida biasanya terjadi setelah penggunaan terapi berkisar selama 16-20 minggu.

Gambaran patologi pada neuropati akibat obat dan DSPN hampir sama misalnya adanya degenerasi akson dan hilangnya serabut yang tak bermyelin.¹⁰

Pada pemeriksaan laboratorium bila didapatkan adanya peningkatan laktat plasma bisa menunjang diagnosa terutama bila penderita juga mengalami nyeri bila minum d4T.

Pemeriksaan elektrodagnostik menunjukkan adanya perubahan neuropati aksonal, penurunan potensial aksi nervus sensoris suralis atau bahkan tidak ditemukan kelainan. Gambaran klinis yang timbul berupa perasaan perih dan mati rasa, kadang diikuti dengan rasa nyeri. Pada 50% penderita, rasa nyeri muncul lebih dulu.

Mengingat neuropati yang timbul ini merupakan akibat penggunaan obat-obatan, maka tatalaksananya adalah dengan menghentikan obat – obatan yang diduga menjadi penyebab. Keluhan bisa menetap sampai 6-8 minggu setelah obat yang diduga menjadi penyebab dihentikan. Penggunaan obat anti nyeri seperti dijelaskan diatas bisa dipakai untuk menghilangkan keluhan .

DAFTAR PUSTAKA

1. Fauci AS, Lane C : Immunodeficiency virus disease : AIDS and related disorders. In Anthony S.Fauci, H. Clifford Lane : Principles of Internal Medicine 16th edition. Mc Graw Hill Companies, Inc. New York 2005; 1076-1139
2. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1988;45:945-948.
3. Luciano CA, Pardo CA, McArthur JC. Recent Developments in the HIV neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:403-409
4. Karceski S. HIV/AIDS and neurologic diseases. *Neurology* 2010;75:e56-e58
5. Cornblath DR and Hoke A. Recent advances in HIV Neuropathy. *Curr. Opin. Neurol* 2006; 19 : 446-450
6. Keswani S, Mc Arthur J, Griffin J, Hoke A. Mechanisms of gp120 peripheral neurotoxicity. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2003; Boston, Massachusetts. Abstract 679.
7. Dworkin RH. An Overview of Neuropathic Pain : Syndromes, Symptoms, Signs and Several Mechanisms. *The Clinical Journal of Pain* 2002; 18: 343-349.
8. Ferrari S, Vento S, Monaco S *et al.* Human Immunodeficiency Virus- Associated Peripheral Neuropathies. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (2) : 214-219.
9. Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, *et al.* HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS* 2002;16:2105-2117.
10. Pardo C, McArthur J, Griffin JW. HIV Neuropathy : Insights in the Pathology of HIV Peripheral Nerve Disease. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2001; 6 : 21-27
11. Brew BJ. The Peripheral Nerve Complication of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection . *Muscle Nerve* 2003; 28 : 542-552
12. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological Complication of HIV Infection. *Lancet Neurol* 2005; 4 : 543-555
13. Maritz J, ChB MB, Benatar M *et al.* HIV Neuropathy in South Africans : Frequency, Characteristics, and Risk Factors. *Muscle & Nerve* 2010; 41 : 599-606
14. Koppel BS and Ak GL. Neurologic complication of HIV and AIDS. In Wormser GP ed. *AIDS and other manifestations of HIV infections* 4th edition. New York, Elsevier Science 2003:473-528.
15. Letendre SL, Ellis RJ, Everall Ian, *et al.* Neurologic complication of HIV disease and their treatment. *Top. HIV Med* 2009; 17(2): 46-56
16. Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC *et al.* Incidence of and Risk Factors for HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy. *Neurology* 2002; 58: 1764-1768.
17. Schifitto G, McDermott MP, McArthur *et al.* Markers of Immune Activation and Viral Load in HIV- Associated Sensory Neuropathy. *Neurology* 2005; 64: 842-848
18. Herrmann DN, McDermott MP, Sowden JE *et al.* Is Skin Biopsy a Predictor of Transition to Symptomatic HIV Neuropathy ? A Longitudinal Study. *Neurology* 2006; 66: 857- 861
19. Miller RF, Bunting S, Sadiq ST, *et al.* Peripheral neuropathy in patients with HIV infection : consider dual pathology. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 462-463.
20. Griffin JW, Crawford TO, McArthur JC. Peripheral Neuropathies associated with HIV infection. In. Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S, ed. *The Neurology of AIDS*. New York. Chapman & Hall 1998:275-278
21. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, *et al.* Lamotrigine for HIV associated painful sensory neuropathies : A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1508-1514
22. Simpson D, Olney R, McArthur J, *et al.* A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54:2115-2119.
23. Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson D, *et al.* Long-term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2001; 57:1313-1316.
24. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, *et al.* Pregabalin for painful HIV neuropathy. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74; 413-420.
25. Cherry CL, Affandi JS, Imran D, *et al.* Age and height predict neuropathy risk in patients with HIV prescribed stavudine. *Neurology* 2009;73:315-320.

Tinjauan Pustaka

26. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, et al. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology* 2006;66:867-873
27. Sactor N, Nakasujja N, Skolasky R.L, et al. Benefits and risks of stavudine therapy for HIV associated neurologic complications in Uganda. *Neurology* 2009;72:165-170

