

# HATIP 133-1: Neuropati perifer pada Odha di rangkaian terbatas sumber daya

Oleh: Theo Smart, 26 Maret 2009

## Titik kunci

- Neuropati adalah gejala yang umum pada Odha. Hal itu mungkin disebabkan oleh ARV, penyakit HIV, infeksi oportunistik, isoniazid, atau dampak kondisi yang terjadi secara bersamaan misalnya diabetes, kecanduan alkohol, kusta.
- Neuropati yang berkembang cepat atau yang berpusat di satu tempat, biasanya terkait dengan diabetes, infeksi misalnya CMV, limfoma, reaksi kekebalan otomatis atau penyebab yang menular.
- Neuropati terkait obat atau HIV cenderung muncul secara perlahan, berdampak pada kedua tungkai (walaupun diabetes atau kusta mungkin juga berdampak pada beberapa orang).
- Neuropati terkait obat disebabkan oleh d4T atau ddl.
- Neuropati terkait HIV muncul lebih sering pada orang dengan penekanan sistem kekebalan berat, bahkan setelah mulai pengobatan dan walaupun mereka tidak memakai d4T.
- Kemungkinan mengembangkan neuropati perifer mungkin beragam berdasarkan kelompok etnis, tetapi membutuhkan lebih banyak bukti.
- Ada bukti bahwa orang yang lebih tua berisiko lebih tinggi terhadap pengembangan neuropati perifer, dan orang yang lebih tinggi juga lebih berisiko. d4T tampak memburukkan risiko itu pada orang yang lebih tua dan lebih tinggi. Usia dan tinggi badan mungkin menjadi sebagai alat skrining yang bermanfaat untuk menentukan apakah pasien harus menghindari d4T sama sekali.

Penilaian klinis ini didukung oleh Diana, Princess of Wales Memorial Fund.

Penyokong dan penilai: Dr. Gretchen Birbeck, Chikankata Epilepsy Care Team, Mazabuka, Zambia; Dr. Sarah Cox, Chelsea & Westminster Hospital, London, United Kingdom; Assoc Prof. Somnuek Sungkanuparph, Mahidol University, Bangkok, Thailand, Dr. Ana-Claire Meyer, University of California San Francisco (USA) and Kemri (Kenya); Dr. Ned Sacktor, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; Dr. Jonathan Mermin, CDC Kenya; Dr. Annelies van Rie, University of North Carolina, USA; Dr. Siobhan Crowley, WHO; Dr. Zvi Bentwich, Rosetta Genomics, Israel; Chris Green, Spiritia Foundation, Indonesia; Dr. Marco Vitória, WHO; Dr. Anthony Harries, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Dr. John T Brooks, US Centers for Disease Control; Dr. Liz Corbett, London School of Hygiene and Tropical Medicine & Biomedical Research and Training Institute, Harare, Zimbabwe; Dr. Henry Dudungu, African Palliative Care Association; Dr. Alexandra Calmy, Unité VIH/SIDA, Geneva, Switzerland; Professor Bruce James Brew, University of New South Wales, Sydney, Australia; Dr. David Simpson, Dept. of Neurology, Mount Sinai Medical Center, New York, USA; Prof Gabriel Anabwani, Baylor College of Medicine, Director of the Botswana-Baylor Children's Clinical Center of Excellence; Dr. Liz Gwyther, Hospice Palliative Care Association of South Africa; Dr. Zipporah Ali, Kenya Hospices and Palliative Care Association.

## Pendahuluan

Barangkali **dimulai** dengan sedikit kesemutan atau mati rasa di ibu jari kaki atau pergelangan kaki pada masing-masing kaki – sesuatu yang begitu kecil sehingga kita tidak memedulikannya.

Kerusakan saraf perifer – neuropati perifer – baik disebabkan oleh HIV, kecanduan alkohol, diabetes atau faktor lain, atau dampak toksik pengobatan (misalnya dDI atau d4T), dapat berbahaya. Justru, umumnya orang menghubungkan gejala awal itu dengan peredaran darah yang buruk, kurang tidur, kedinginan atau cedera saat bekerja atau berolahraga.

Orang yang berbeda mungkin mengalami gejala yang berbeda, beragam mulai kehilangan kepekaan, hingga paraesthasias (rasa kesemutan atau terbakar) dan kepekaan saat menyentuh yang meningkat secara luar biasa. Namun sebagaimana itu kian memburuk dan menjalar dari telapak kaki ke pergelangan kaki dan kaki, perubahan sensori menjadi kian bertahan. Namun demikian, reaksi yang paling umum terhadap

gejala awal yang begitu ringan adalah mengabaikannya atau barangkali mengobatinya sendiri, memakai obat penghilang nyeri (parasetamol), jamu atau minuman beralkohol.

Neuropati perifer adalah komplikasi neurologi yang paling sering terjadi pada infeksi HIV. Namun semuanya terlalu lazim sehingga orang tidak mengobatinya atau memberi tahu dokter hingga keadaan mulai menjadi melemahkan dan mengganggu tidur serta kemampuan bekerja. Dan karena berjalan dan keseimbangan mungkin tetap normal hingga keadaan bertambah berat, petugas kesehatan yang tidak menskrining hal itu secara rutin mungkin tidak menyadari bahwa pasiennya memiliki neuropati perifer hingga menjadi sangat sulit untuk ditatalaksanakan, bila tidak dapat disembuhkan.

Hal itu bahkan dapat terjadi pada Odha yang sangat berpengetahuan, kemungkinan karena seharusnya kesehatan mereka membaik dengan terapi antiretroviral (ART). Sebagai contoh, penelitian kasus berikut ini menggambarkan pengalaman Zachie Achmat, dari Treatment Action Campaign di Afrika Selatan.

*Saya merasa jauh lebih sehat, sakit kepala dan infeksi telah sembuh, tenaga saya menguat kembali, jumlah CD4 meningkat dan viral load saya menurun. ART saya berhasil. Memasuki bulan kelima saya mulai merasa kesemutan di telapak kaki saya. Mulanya, saya melupakannya, berpikir bahwa mungkin karena saya baru selesai berolahraga.*

*Waktu akhirnya saya memberi tahu dokter tentang gejala itu, kaki saya begitu peka sehingga saya sulit berjalan kaki. Sahabat dan dokter pernah mengingatkan saya tentang penggunaan d4T dalam kombinasi saya, karena saya sudah memiliki neuropati perifer ringan sebelum mulai ART karena HIV...*

*Yang saya butuhkan hanyalah mengganti obat – dari d4T menjadi AZT. Saya tidak menggantinya dengan segera dan itu justru hampir melumpuhkan saya selama dua hingga tiga bulan dan baru sekarang saya mulai pulih.<sup>1</sup>*

Namun, paling tidak dokter Achmat telah mengingatkan dia. Di banyak klinik, sepertinya tidak diperhatikan.

“Kami mencoba menangani toksisitas d4T, dan pengalaman di Kinshasa adalah bahwa sebagian besar pasien tidak mengeluh dan perawat tidak terlatih dengan baik untuk mengenalinya,” dikatakan oleh Dr. Annelies van Rie dari Universitas North Carolina.

“Secara umum saya kira neuropati tidak begitu menjadi perhatian dokter – hingga baru-baru ini fokus mereka hanya memberi obat agar orang tetap hidup,” Professor Bruce Brew, ketua Departemen Neurologi di Universitas New South Wales, Australia mengatakan kepada HATIP. “Namun sekarang dengan obat yang kian tersedia harus ada perubahan dalam cara berpikir. Selain itu, komplikasi neurologi termasuk neuropati hanya mendapatkan sedikit perhatian – merupakan masalah pada penyakit apa pun yang melibatkan beberapa keahlian.”

Namun, data baru-baru ini memberi kesan bahwa sebagaimana Odha menua dan penggunaan ART yang lebih lama, kian banyak Odha yang mengembangkan neuropati perifer, walau memakai ART secara efektif. Walaupun data saat ini terbatas, keadaan itu terbukti memburuk di banyak rangkaian terbatas sumber daya – yang pilihan ART-nya terbatas – dan orang sering memiliki beberapa faktor risiko untuk neuropati termasuk gizi buruk, diabetes, dan dampak toksisitas dari ART yang umumnya dipakai.

Kewaspadaan yang lebih tinggi terhadap neuropati perifer tampak mendesak, khususnya karena deteksi dini dan intervensi dapat menolong mengurangi banyak rasa nyeri dan penderitaan yang tidak perlu. Saat ini, mencari cara untuk mencegah neuropati perifer barangkali adalah cara terbaik untuk menatalaksanakannya, karena pilihan pengobatan yang ada saat ini tampak sangat tidak cukup.

## **Latar belakang pandangan terhadap neuropati oleh Odha atau di rangkaian terbatas sumber daya**

Susunan saraf perifer terdiri dari saraf yang menghubungkan susunan saraf pusat (SSP) dengan saraf di seluruh tubuh. Menurut pandangan umum, neuropati perifer dihubungkan dengan disfungsi atau kerusakan satu saraf perifer atau lebih.

Pada penyakit HIV, apabila orang mengatakan neuropati perifer, biasanya mereka merujuk pada:

- **distal symmetrical sensory polyneuropathy (DSPN)**, neuropati sensoris yang mulai dengan sangat kuat (menyebarkan dari ibu jari kaki dan jarang mulai dari jari-jari tangan) pada kurang lebih kedua sisi tubuh secara seimbang dan/atau
- **antiretroviral toxic neuropathy (ATN)**, yang tidak dapat dibedakan secara klinis.

Namun, susunan saraf perifer dapat menjadi rusak akibat banyak penyebab, berkisar mulai dari neuropati ringan dan sementara (misalnya salah satu kaki ‘jatuh tidur’) hingga kedaruratan neurologi yang dapat mengakibatkan kelumpuhan, kehilangan fungsi tubuh yang penting lalu kematian.

Keadaan yang paling lazim adalah neuropati fokal atau mononeuropati (kerusakan saraf tunggal atau sekelompok saraf) dan radikulopati (kerusakan yang berdampak pada akar saraf tulang belakang) yang dapat mengakibatkan gangguan sensoris dan/atau melemahnya salah satu bagian atau salah satu sisi tubuh, termasuk mononeuropati terkait cedera misalnya *carpal tunnel syndrome* (tekanan saraf median di pergelangan tangan).

Pada Odha, sejumlah kelainan susunan saraf perifer tampak disebabkan oleh virus, infeksi oportunistik (IO) atau neoplasma, oleh obat yang umum dipakai atau oleh reaksi sistem kekebalan terhadap infeksi. Hal itu dapat dibedakan berdasarkan tempat kejadian itu (apakah kelainannya fokal atau multifokal, dan apakah simetris atau tidak), dan apakah sensoris utama (misalnya DSPN atau ATN) dibandingkan apakah juga menyebabkan kelemahan dan hilangnya fungsi gerak/otonomik – walaupun mungkin ada beberapa keadaan yang saling tumpang tindih. [Peninjauan ini tidak akan membahas tentang masalah saraf tulang belakang, mielopati atau miopati.]

### Kerusakan fokal/simetris

Neuropati fokal adalah yang berpusat pada satu saraf atau satu bagian di dalam tubuh. Odha lebih rentan terhadap pengembangan **limfoma**, yang dapat menekan saraf atau secara tidak langsung melibatkan akar saraf, dan menyebabkan kerusakan saraf fokal yang berbeda tergantung tempat limfoma.<sup>2,3</sup> Serupa dengan itu, **TB** tampak menyebabkan neuropati fokal.<sup>4,5,6</sup>

Namun patogen yang paling menasar pada susunan saraf adalah **virus varisela zoster (VZV)**, yang dapat menyebabkan neuralgia pascaherpetik dan radikulopati dengan nyeri asimetris yang bertahan dan kesulitan bergerak serta kadang-kadang juga poliradikulopati yang lebih meluas.<sup>7,8</sup> Namun, keadaan yang terkait VZV pada umumnya dapat dikenali karena cenderung dikaitkan dengan ciri-ciri ruam herpes zoster yang sangat nyeri.

Pada Odha, beberapa hal tampak menyebabkan **mononeuritis multiplex (MM)**, neuropati perifer sensoris asimetris dan gerak yang menyakitkan termasuk kerusakan di tempat yang terisolasi daripada di satu bagian saraf yang independen, biasanya akibat ketiadaan oksigen karena penurunan aliran darah atau peradangan pembuluh darah. Sebagai contoh, hal itu sudah dilaporkan pada orang dengan hepatitis B dan C baik dengan HIV maupun tidak.<sup>9,10,11</sup>

HIV itu sendiri juga dapat memicu MM; misalnya, sejumlah Odha dilaporkan mengembangkan **brachial neuritis**, dicirikan dengan serangan nyeri akut pada bahu kemudian otot bahu kian melemah, biasanya selama infeksi primer.<sup>12,13</sup> Bentuk lain MM dapat muncul kemudian tetapi asalkan jumlah CD4 di atas 200, keadaan itu cenderung kurang berat dan reda dengan sendirinya.<sup>14,15</sup> Palsi Bell dan palsi saraf tengkorak/wajah lain yang terisolasi juga diamati muncul pada Odha pada stadium penyakit awal dan lanjut.<sup>16,17,18</sup>

Namun, pada pasien dengan jumlah CD4 di bawah 50, sitomegalovirus (CMV) dapat menyebabkan jenis MM yang membahayakan jiwa yang berdampak pada beberapa saraf dan otot, sering kali di sekeliling dada.<sup>19,20</sup>

Begitu juga pada penyakit HIV stadium lanjut, CMV dapat menginfeksi dan menghancurkan akar saraf di sekitar saraf tulang belakang yang mengakibatkan **poliradikulopati CMV**.<sup>21,22,23,24,25</sup> Itu adalah kedaruratan neurologi dengan pengembangan gejala secara cepat mulai dari kehilangan kepekaan dan refleks di tungkai bagian bawah dan nyeri punggung hingga kelumpuhan, tidak dapat buang air, dan kehilangan fungsi normal usus besar. Poliradikulopati CMV dapat mematikan dalam hitungan hari atau minggu sejak kejadian apabila tidak diobati secara sesuai dengan gansiklovir empiris, yang juga dapat

memulihkan secara sebagian. Kondisi itu biasanya diamati pada orang dengan beberapa penyakit CMV kambuhan (misalnya retinitis, ensefalopati atau gastroenteritis). Namun, juga ada laporan poliradikulopati yang disebabkan neurosifilis, VZV, dan limfoma.<sup>26,27,28</sup>

## Polineuropati simetris sensori dan gerak

Neuropati simetris lain mungkin juga dimulai dengan kesemutan dan mati rasa di tangan atau kaki, termasuk *acute inflammatory demyelinating polyneuropathies* (AIDP), misalnya *Guillain-Barré Syndrome* (GBS), dan *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies* (CIDP) – tetapi keadaan itu segera melanjut dengan pelemahan otot secara bermakna lalu kelumpuhan pada kaki, lengan, wajah, bahkan infeksi sistem pernapasan (keadaan itu jarang, tetapi menunjukkan kedaruratan neurologi lain).<sup>29,30</sup>

GBS adalah reaksi autoimun yang biasa muncul dalam satu atau dua minggu setelah penyakit lambung usus atau infeksi pernapasan – dan kemungkinan HIV dapat memicu reaksi yang serupa pada orang yang rentan. Dengan AIDP, pengembangan penyakit muncul dalam hitungan jam, hari atau minggu tetapi paling lama dalam empat minggu; dengan CIDP kerusakan mungkin terus terjadi selama beberapa bulan. GBS dapat dipicu pada orang hanya dengan infeksi yang relatif kecil, tetapi sudah diamati pada orang segera setelah terinfeksi HIV, termasuk pada sekelompok orang dari Zimbabwe.<sup>31</sup>

Yang serupa dengan sindrom neuropati sensori dan kelemahan otot, sekarang disebut gejala sindrom melemahnya otot saraf terkait HIV, juga dikaitkan dengan toksisitas mitokondria setelah memakai analog nukleosida, khususnya d4T, dan merupakan gejala asidosis laktik yang umum.<sup>32,33</sup> Sebagai catatan, antibiotik dapson juga dapat mengakibatkan neuropati sensori/gerak dengan atrofi otot yang bermakna tetapi yang mulai lebih lambat.<sup>34,35,36</sup>

## Polineuropati sensori distal (akson)

Biasanya sebagian besar neuropati tersebut di atas dapat dibedakan dengan **neuropati sensori bilateral** yang lebih umum misalnya DSPN atau ATN (yang keduanya terutama berdampak pada akson atau ganglion) berdasarkan tampilan klinis.

Apabila neuropati adalah asimetris, atau apabila ada pengembangan kelemahan dan kehilangan fungsi gerak atau otonomik secara bermakna atau cepat, lalu berdasarkan definisi, **itu bukan neuropati sensori**. Stadium penyakit HIV waktu gejala muncul juga merupakan pertimbangan yang penting.<sup>37</sup>

**Neuropati sensori terkait HIV** (DSPN HIV) dapat mulai berkembang saat jumlah CD4 lebih tinggi, tetapi lebih umum tampak pada orang dengan jumlah CD4 di bawah 200 (lihat di bawah).

Neuropati ini cenderung mulai secara bertahap, biasanya dimulai dengan mati rasa, rasa kesemutan atau nyeri di bagian paling distal (jauh dari pusat) di saraf terpanjang, dengan kata lain di ibu jari kaki atau telapak kaki setiap kaki, yang kemudian menyebar ke seluruh bagian dari masing-masing kaki, pergelangan kaki dan selanjutnya.<sup>38</sup> Rasa yang serupa juga dapat berkembang di ujung jari tangan dan tangan, pada waktu yang hampir sama nyeri mulai mencapai bagian tengah kaki, maka neuropati sensori disebut penyebaran kaos stoking dan sarung tangan.<sup>39</sup>

Orang yang kehilangan sensori dengan tingkat yang serupa (dapat diukur) mungkin memiliki pandangan rasa nyeri yang sangat berbeda, mulai dari ketidaknyamanan yang menusuk-nusuk atau kesemutan, hingga keram dan nyeri, rasa terbakar, serangan secara sporadis, nyeri yang menusuk atau bahkan serangan kesetrum.<sup>40</sup>

Nyeri itu dapat terjadi secara spontan atau tanggapan terhadap sentuhan. Beberapa orang dengan neuropati sensori menjadi begitu peka terhadap sentuhan sehingga tidak tahan memakai sepatu atau kaos kaki atau berselimut. Nyeri sering lebih buruk pada malam hari dan mengganggu tidur. Di saat yang sama, kemampuan untuk merasakan panas dan getaran secara tepat juga dapat rusak – yang tampak mendukung teori bahwa nyeri itu sesungguhnya berasal dari saraf yang tidak mengalami cedera setelah cedera pada serat di sekitarnya.<sup>41</sup>

Fungsi gerak dipertahankan di sebagian besar tubuh, dan berjalan kaki serta keseimbangan dapat tampak normal. Apabila gaya berjalan kaki diubah, biasanya karena berusaha menghindari rasa nyeri. Kelemahan

tidak biasa, walaupun kadang dapat mengurangi atau tidak ada refleks urat daging bagian dalam terhadap hentakan pergelangan kaki.

### Studi kasus (paraestusias)

*Seorang laki-laki berusia 42-tahun sudah memakai ddI, d4T dan nevirapine selama lima bulan. Dia juga memakai kotrimoksazol 960mg setiap hari. Berat badannya bertambah dan dia senang dengan perkembangannya.*

*Selama beberapa bulan, dia sudah mengalami kesemutan, mati rasa dan nyeri di kedua kakinya, terutama pada ibu jari kaki. Pada mulanya dia memakai obat penghilang rasa nyeri (parasetamol), yang sedikit meredakan nyerinya. Pada kunjungan terakhir, sebulan lalu, rejimennya ditambahkan dengan amitriptilin. Sekarang, dia hampir tidak dapat berjalan kaki karena kakinya nyeri. Dia menyatakan bahwa nyeri itu membuatnya tidak dapat tidur.*

*Waktu diperiksa, kakinya tampak normal. Denyut dorsalis pedis dan posterior tibial terjadi secara bilateral. Refleks hentakan pergelangan kaki hilang secara bilateral.<sup>42</sup>*

Laki-laki dalam studi kasus di atas memiliki ATN, yang secara klinis tidak dapat dibedakan dengan neuropati sensori terkait HIV.<sup>43,44</sup> Namun, serangan awal mungkin lebih akut, dan nyeri itu agak lebih berat; misalnya, mungkin ada lebih banyak laporan tentang nyeri berat, khususnya di punggung kaki.<sup>45</sup> Satu-satunya cara paling benar untuk membedakan ATN dengan neuropati sensori terkait HIV adalah bahwa ART muncul satu minggu hingga enam bulan setelah mulai rejimen ART yang mengandung d4T atau ddI (khususnya apabila dua-duanya dipakai bersamaan) – dan pada akhirnya *mungkin* pulih pada sampai dengan dua pertiga pasien setelah menghentikan obat yang merusak itu.<sup>46</sup> Sekali lagi, kondisi klinis yang paling bermakna adalah nyeri – apabila sebaliknya ada kelemahan yang berkembang secara cepat dan asam laktat tinggi dokter harus waspada terhadap sindrom kelemahan otot saraf dan asidosis laktik terkait HIV.

### Neuropati sensori akibat zat toksik lain

Banyak zat racun, zat pelarut, pembasmi serangga, dan obat-obatan juga dapat menyebabkan neuropati perifer. Barangkali yang terpenting untuk Odha, obat itu termasuk isoniazid yang tidak diberikan bersama suplemen vitamin B6 (piridoksin), tetapi juga etambutol, etionamid, vinkristin, talidomid, metronidazol, vitamin B6 takaran tinggi dan obat-obatan lain. Panduan Merck di internet memiliki [daftar zat racun penyebab neuropati](#), digolongkan berdasarkan jenis neuropati yang disebabkan oleh setiap jenis obat. Sebagian besar obat yang mungkin dipakai oleh Odha menyebabkan neuropati sensori, walaupun sebagaimana disebutkan sebelumnya, masalah gerak adalah bagian terbesar neuropati akibat penggunaan dapson.

“Walaupun [d4T dan obat ‘d’ lain] jelas pemeran utama pada risiko PN, ada penyokong lain,” Dr. John T Brooks, dari Centers for Disease Control AS mengatakan pada HATIP. “Penyalahgunaan alkohol atau zat pelarut (misalnya menghirup lem aibon) adalah penyebab yang sangat dikenal dan perilaku itu sering ditemukan di antara Odha. Justru, orang yang mencari pereda gejala neuropati perifer mungkin berperilaku demikian, yang justru memburukkan neuropati perifernya.”

Memang, riwayat penggunaan alkohol secara berlebihan dikaitkan dengan neuropati sensori gerak yang berkembang secara bertahap, kemungkinan karena dampak toksik etanol dan metabolitnya, serta karena kekurangan gizi yang sering dikaitkan dengan kecanduan alkohol (khususnya karena kekurangan tiamin).<sup>47,48</sup> Kekurangan gizi – baik asupan gizi yang tidak sesuai atau ketidakmampuan menyerap atau memanfaatkan secara benar gizi tertentu misalnya vitamin B, khususnya vitamin B12 – juga dikaitkan dengan neuropati.<sup>49</sup>

Selain itu, banyak hal lain yang biasa menyebabkan atau memburukkan neuropati sensori di rangkaian terbatas sumber daya. Sebagai contoh, **diabetes** (tipe I dan II) dikaitkan dengan berbagai jenis neuropati yang berbeda (mononeuropati, neuropati yang menyebar, kehilangan fungsi gerak atau otonomik, serta polineuropati sensori distal, dll) yang dapat mengakibatkan nyeri berat, cedera/borok di kaki (begitu berat sehingga harus diamputasi), dan kematian pada kasus neuropati otonomik.<sup>50,51</sup> Di seluruh dunia, kurang lebih 10% populasi dengan diabetes sudah mengembangkan neuropati bergejala. Gejala lebih mungkin

muncul pada orang yang diabetes dengan pengendalian glikemik yang buruk, dan sering ada bukti komplikasi diabetes yang terjadi secara bersamaan, misalnya nefropati, retinopati dll. Walaupun otot yang lemah dan kehilangan refleks cenderung lebih umum pada orang dengan neuropati diabetik, banyak kasus dapat sulit dibedakan dengan neuropati terkait HIV.

Di rangkaian terbatas sumber daya, **kusta** tetap salah satu penyebab neuropati yang paling umum dengan serangkaian bentuk klinis.<sup>52,53</sup> Karena gejala neuropati dapat muncul tanpa lesi di kulit, mungkin perlu melakukan biopsi saraf agar dapat mendiagnosis kusta secara tepat.<sup>54,55</sup>

Harus dicatat bahwa walaupun keadaan lain itu menyebabkan neuropati sensori primer yang dikaitkan dengan kerusakan akson, tidak semuanya menyebabkan kerusakan dengan cara yang sama. Justru, ada lebih banyak teori tentang bagaimana HIV dan setiap penyakit itu dapat menyebabkan neuropati sensori daripada gagasan tentang bagaimana mengobatinya. Adalah aman untuk mengatakan bahwa patogenesis neuropati sensori adalah karena beragam faktor. Namun demikian, memiliki salah satu keadaan dengan HIV secara bersamaan dapat meningkatkan kemungkinan pengembangan DSPN atau ATN terkait HIV.<sup>56</sup>

## **Epidemiologi dan faktor risiko neuropati sensori (DSPN dan ATN)**

Sulit untuk menentukan seberapa umum DSPN dan ATN terkait HIV yang benar-benar disebabkan oleh perubahan pada layanan yang baku, perbedaan pada populasi yang terlibat dalam penelitian, dan bagaimana neuropati diukur dalam penelitian.

Sebagai contoh, beberapa penelitian mengamati gejala klinis yang dapat diukur secara mudah, penelitian lain mengukur hilangnya getaran atau rasa panas dan refleks yang mungkin tidak disadari oleh pasien, dan ada penelitian lain yang memakai elektromiografi (EMG), dan penelitian konduksi saraf yang dapat mendeteksi kerusakan saraf subklinis. Pada penilaian sementara yang mencakup beberapa penelitian otopsi menemukan bukti kerusakan saraf perifer pada hampir setiap orang dengan HIV – walaupun hanya 40% yang memiliki gejala.<sup>57,58</sup>

Berdasarkan kebanyakan pada penelitian dari AS, umumnya diduga bahwa paling sedikit sepertiga orang dengan penyakit HIV lanjut mengembangkan DSPN bergejala terkait HIV.<sup>59</sup> Ada tambahan 15-30% orang yang memakai ddI, d4T atau ddC tampak mengembangkan ATN.<sup>60,61</sup> Namun, dengan berhentinya produksi ddC (sejauh ini merupakan analog nukleosida yang paling toksik) dan usulan agar tidak memakai ddI dan d4T secara bersamaan, angka itu mungkin lebih kecil.

Pada laporan awal era pra-ART, bukti klinis dan EMG terhadap polineuropati simetris distal ditemukan pada 35% (13/37) pasien rawat inap tanpa faktor risiko neuropati lain. Namun, sebagian besar gejala adalah ringan.<sup>62</sup> Sebuah penelitian prospektif lain dari era pra-ART pada orang dengan jumlah CD4 di bawah 200 melaporkan 36% mengembangkan neuropati sensori bergejala dalam tahun pertama masa tindak lanjut, 52% dalam 24 bulan.<sup>63</sup> Segera setelah ART ditemukan, kejadian neuropati perifer per tahun dilaporkan menurun menjadi kurang lebih 21%. Namun, tidak jelas apakah hal itu juga tetap berhasil untuk orang dengan ART yang diperpanjang.

Bukti baru-baru ini dari dua penelitian utama dari AS, dipresentasikan dalam Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2009 memberi kesan bahwa tingkat penekanan kekebalan waktu mulai ART tetap merupakan prediktor penting terhadap neuropati sensori – sementara jumlah CD4 dan/atau viral load terakhir tidak.

Waktu mulai masuk penelitian pertama yang disebut CHARTER, 57% dari 1.539 peserta dilaporkan memiliki paling sedikit satu tanda DSPN (dan/atau ATN).<sup>64,65</sup> Tanda DSPN termasuk kehilangan kemampuan untuk mengenali getaran pada ibu jari kaki, penurunan kemampuan untuk membedakan tajam dari tumpul di tungkai kaki bagian bawah, kaki dan jari kaki, serta hilang atau melemahnya refleks bilateral pada pergelangan kaki dibandingkan lutut sebagaimana dinilai oleh petugas klinis yang terlatih dengan memakai tata cara uji coba yang dibakukan. Namun, hanya 61% yang sesungguhnya melaporkan mengalami gejala – dengan kata lain, sepertiga kohort secara keseluruhan. Hanya 15% di antara yang memiliki paling sedikit satu tanda DSPN melaporkan nyeri sedang atau berat, walaupun mutu hidup yang menurun dilaporkan oleh beberapa peserta yang hanya merasakan sedikit nyeri dan ringan (secara keseluruhan, 23% di antara yang memiliki tanda DSPN).

Penting untuk mencatat bahwa CHARTER telah berupaya mendaftarkan pengunjung klinik yang khas di enam klinik di AS. Pada awal, peserta penelitian itu berusia 43 tahun, 77% adalah laki-laki; 49% warga AS keturunan Afrika; 63% sudah didiagnosis AIDS, 37% memiliki riwayat infeksi oportunistik (tetapi tidak saat itu), 26% HCV-positif. Jumlah CD4 pada awal 420 (256-603), tetapi nadir CD4 (jumlah CD4 terendah sebelum mulai ART) kurang lebih 174 (49-300). Median viral load HIV dalam darah 2,3 log (1,7-4,0), tetapi 59% memiliki viral load terdeteksi di atas 50, 71% sedang memakai ART.

Dalam analisis multivariat, faktor risiko yang bermakna terhadap DSPN (sesuai urutan kepentingan) adalah usia lebih tua, penggunaan obat 'd' (d4T, ddI atau ddC) sebelumnya, sedang memakai ART (biasanya tanda pernah memiliki penyakit yang lebih berat), riwayat penggunaan atau kecanduan narkoba, dan memiliki jumlah CD4 yang sangat rendah sebelum mulai ART.

Faktor tidak bermakna dalam penekanan multivariat adalah jenis kelamin, peningkatan jumlah CD4, viral load dalam darah, dan riwayat penggunaan atau kecanduan alkohol, dan, yang menarik, sedang memakai obat 'd' (walaupun harus dicatat bahwa penggunaan seluruh obat 'd' itu, termasuk d4T sudah kurang diminati di AS dan sebagian besar negara maju).

Namun demikian, dikhawatirkan bahwa dampak DSPN dan ATN tampak bertahan, khususnya pada peserta yang lebih tua yang pernah memiliki penyakit yang lebih lanjut. Sementara 20% peserta berusia 20-29 tahun memiliki paling sedikit satu gejala DSPN, proporsi itu meningkat menjadi 60% pada peserta usia 40-49 tahun dan 75% pada peserta usia 50-59 tahun.

Dan apa yang tampak jelas dari analisis AIDS Clinical Trials Group (ACTG) kohort Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) adalah bahwa DSPN dan/atau ATN berkembang lebih umum walau dengan penekanan viral load, jumlah CD4 yang lebih tinggi dengan ART – dan penurunan penggunaan obat 'd'.<sup>66</sup>

Dalam salah satu subpenelitian ALLRT, petugas non-neurologis yang terlatih memakai alat skrining neuropati perifer singkat (*Brief Peripheral Neuropathy Screen/BPNS*), yang menilai tanda (sensasi getar dan refleks pergelangan kaki) dan gejala (nyeri, "kesemutan", dan mati rasa) pada peserta penelitian setiap 48 minggu. Neuropati perifer didefinisikan sebagai paling sedikit kehilangan sensasi getaran ringan pada kedua ibu jari kaki secara bilateral, atau ketiadaan refleks atau refleks pergelangan kaki yang sangat rendah daripada lutut. Neuropati perifer bergejala didefinisikan sebagai neuropati perifer plus gejala bilateral.

Saat ini, penelitian itu melibatkan 2.135 peserta yang belum pernah memakai ART (naif ART) waktu mulai penelitian: 81% laki-laki, 44% berkulit putih, 32% berkulit hitam, median usia 39 tahun, median viral load 4,9 log dan median jumlah CD4 206 saat mulai ART. Yang penting, analisis berikut yang dipresentasikan dalam CROI *hanya* melaporkan peserta yang menanggapi ART dengan baik (jumlah CD4 di atas 350 dan viral load di bawah 400 (tidak terdeteksi untuk penelitian itu)).

Sebagai contoh, pada minggu 48, 29,5% peserta dengan viral load tidak terdeteksi ( $n = 1.253$ ) memiliki neuropati perifer, 10,1% memiliki neuropati perifer bergejala (sedikit lebih rendah dibandingkan peserta dengan jumlah CD4 di atas 350). tetapi neuropati lebih buruk setelah setiap 48 minggu masa pengobatan. Pada minggu 384, data tindak lanjut tersedia untuk 331 peserta dengan viral load tidak terdeteksi: 44,4% memiliki neuropati perifer, 14,2% memiliki neuropati perifer bergejala.

Yang harus dicatat, penggunaan obat 'd' dalam kohort tertinggi pada minggu 144 (25%) turun menjadi 10,9% pada minggu 384. Walaupun demikian, neuropati perifer tampak semakin meningkat beberapa waktu setelah mulai ART. Penelitian mencatat bahwa sebagian besar neuropati perifer itu tidak menyebabkan sangat nyeri (walaupun kurang lebih 15% peserta dengan neuropati perifer melaporkan nyeri sedang hingga berat). Namun, layak diulangi, *itu hanya pada orang dengan tanggapan virologi yang baik terhadap ART-nya*.

Dalam analisis multivariat, penggunaan obat 'd' dan viral load pada awal secara bermakna dikaitkan dengan kemungkinan neuropati perifer dan neuropati perifer bergejala.

## Neuropati pada populasi bukan kulit putih

Temuan lain dari penelitian CHARTER dan ALLRT adalah bahwa ras tampak tidak berdampak pada kemungkinan mengembangkan neuropati perifer.



Hal itu bertentangan dengan temuan dari penelitian sebelumnya, HIV outpatient study (HOPS) di Amerika Utara, dengan 490 (22,5%) di antara 2.178 Odha memiliki neuropati perifer, dan data memberi kesan bahwa ras kulit putih meningkatkan risiko neuropati perifer (rasio odds yang disesuaikan (aOR) 1,26; CI: 95%; 1.02-1.56;  $p = 0,033$ ).<sup>67</sup>

Namun, faktor lain yang dikaitkan lebih erat dengan neuropati perifer dalam HOPS, termasuk (sekali lagi) usia di atas 40 tahun, nadir jumlah CD4 < 50, nadir CD4 50-199, viral load >10.000 (semuanya  $p < 0,001$ ) dan diabetes ( $p = 0,012$ ).

Namun, mungkin terlalu dini untuk menyimpulkan bahwa risiko neuropati sensori akan sama di seluruh dunia, tanpa perbedaan yang bermakna di antara populasi. Ada sejumlah warisan ciri-ciri yang berdampak pada kerentanan terhadap penyakit, metabolisme obat dan toksisitas. Sebagai contoh, beberapa penelitian baru-baru ini meneliti apakah warisan perbedaan dalam gen hemokromatosis, yang terlibat dalam penyerapan dan pengaturan zat besi dalam tubuh, dan polimorfisme genetik (mutasi) berdampak pada produksi sitokin peradangan misalnya TNF-alfa atau interleukin-12B mungkin terlibat dalam kerentanan terhadap neuropati.<sup>68,69,70</sup>

Para peneliti juga sudah mengusulkan bahwa perbedaan turunan dalam DNA mitokondria (mtDNA, DNA di dalam mitokondria yang diwariskan oleh ibu, organel yang terlibat dalam produksi tenaga sel (sintesa ATP), menatalaksanakan tekanan oksidan dan apoptosis) mungkin juga berperan terhadap kerentanan terhadap toksisitas mitokondria terkait obat 'd' dan oleh karena itu, kemungkinan, neuropati perifer.<sup>71</sup>

Dalam CROI 2009, Dr. Todd Hulan dari Universitas Vanderbilt mempresentasikan data pertama dari warga AS keturunan Afrika dengan HIV yang memberi kesan bahwa orang dari satu subkelompok mtDNA (L1c) dapat tiga kali lebih mungkin mengembangkan neuropati perifer dibandingkan warga AS keturunan Afrika lain, apabila memakai rejimen yang mengandung obat 'd'.<sup>72</sup> Dr. Hulan memiliki [data yang diterbitkan sebelumnya](#) yang memberi kesan bahwa orang dengan *mitochondrial haplogroup* T (satu dari sepuluh *mitochondrial haplogroup* ditemukan di Eropa), adalah hampir lima kali lebih mungkin mengembangkan neuropati perifer dibandingkan peserta berkulit putih dalam penelitian ACTG 384, apabila memakai rejimen ART yang mengandung ddI/d4T.<sup>73</sup>

Dr. Hulan mengingatkan bahwa ukuran sampel penelitian agak kecil, dan bahwa mekanisme yang jelas belum ditentukan yang mungkin dapat menjelaskan peningkatan kerentanan neuropati perifer.

“Penelitian untuk meniru hubungan itu pada warga AS keturunan Afrika lain – dan populasi di Afrika, diperlukan dan juga pada fenotipe toksisitas terkait ART,” dia mengatakan.

Sesungguhnya, tidak ada pengganti selain melakukan penelitian di Afrika. Sejumlah penelitian melaporkan beban DSPN dan neuropati perifer secara bermakna di Afrika dan sebagian besar rangkaian terbatas sumber daya – tetapi jumlahnya memang sedikit berbeda dan sulit membandingkan penelitian yang memakai cara yang berbeda untuk menilai neuropati.

Berdasarkan penelitian pra-ART dari Zimbabwe 60% Odha memiliki neuropati perifer, 37% bergejala, tetapi itu termasuk beberapa neuropati yang bukan DSPN (misalnya AIDP).<sup>74,75</sup> Dalam penelitian yang lebih baru di Uganda, 47% Odha melaporkan memiliki tanda neuropati perifer, walaupun hanya 9% yang bergejala.<sup>76</sup> Dalam laporan yang lebih baru dari kohort yang sama, gejala neuropati berkembang pada 38% pasien HIV yang sebelumnya tanpa gejala setelah mulai ART yang mengandung d4T.<sup>77</sup>

Juga di Uganda, Forna dkk melaporkan bahwa neuropati perifer merupakan toksisitas yang paling umum dilaporkan di antara 1.029 peserta yang menerima ART berbasis rumah di wilayah Tororo, dengan 36% mengembangkan ATN, 9% berat.<sup>78</sup> Neuropati berat didefinisikan sebagai mengalami nyeri, kelemahan tingkat sedang pada kaki, kelemahan tingkat ringan pada tangan, atau kehilangan sensori yang berat pada kaki, mengakibatkan gangguan tingkat sedang saat berjalan kaki. Harus dicatat bahwa analisis tidak memasukkan 135 pasien (13,1%) yang memiliki DSPN sebelum memakai ART. Dalam analisis multivariat, usia > 35 tahun dikaitkan dengan peningkatan rasio *hazard* pada segala jenis neuropati perifer. Usia > 35 tahun dan pengobatan TB pada awal dikaitkan dengan peningkatan rasio *hazard* pada neuropati perifer berat. Harus juga dicatat bahwa pengobatan TB diberi dengan piridoksin.

“Kami berpendapat bahwa dokter harus lebih memperhatikan neuropati, khususnya pada orang di atas usia 35 tahun dan orang yang memakai obat TB,” Forna dkk menulis.



Di Zambia, 32,2% pasien HIV-positif di klinik mengaku mengalami gejala neuropati perifer (kesemutan, rasa terbakar, atau mati rasa di kaki atau tangan) *sebelum* mulai ART berdasarkan laporan Dr. Gretchen Birbeck, dari Chikankata Epilepsy Care Team, Mazabuka, Zambia.<sup>79</sup> Lebih dari 17,3% melaporkan mengembangkan gejala baru setelah mulai ART (d4T, 3TC + nevirapine atau versi kombinasi takaran tetap, yaitu Triomune).

HATIP bertanya pada Dr. Birbeck mengapa tingkat neuropati bergejala tampak jauh lebih tinggi dibandingkan yang dilaporkan di tempat lain di Afrika.

“Triomune baku dipakai di sana tanpa penyesuaian takaran d4T, walaupun indeks massa tubuh (IMB) populasi pasien relatif cukup kecil dibandingkan penelitian di AS. Sepengetahuan kami, sama sekali tidak ada data berbasis populasi terkait dengan prevalensi kekurangan gizi. Kami menerbitkan penelitian prevalensi jangka waktu neurologi berdasarkan rumah sakit dan memiliki tingkat yang serupa yang hampir siap untuk diajukan dari University Teaching Hospital di Lusaka yang memiliki 24,1% kunjungan rawat jalan untuk neurologi adalah karena neuropati – satu alasan yang paling umum untuk konsultasi neurologi.

“Masalah kuncinya adalah bahwa neuropati sudah lazim, tetapi orang sering memiliki beberapa penyebab neuropati sehingga etiologi sulit ditemukan tanpa biopsi. Sebagai contoh, orang mungkin memiliki status gizi buruk tetapi juga memakai isoniazid (INH) tanpa vitamin B6 – yang tidak tersedia secara rutin untuk kasus TB yang memakai INH jangka panjang yang sudah berstatus gizi buruk. Diabetes cukup umum di sini. Kusta juga masih menjadi masalah.”

Dia mencatat bahwa alat EMG/NCV yang baru kini tersedia di wilayah tetangga Malawi, dan bahwa dia akan melakukan “upaya yang tepat tentang masalah ini di masa yang akan datang.”

Di Afrika Selatan, secara mengejutkan hanya ada sedikit data. Satu penelitian melaporkan bahwa 6% pasien yang diberi rejimen berbasis d4T diganti karena neuropati perifer.<sup>80</sup> Dalam sebuah penelitian baru di klinik HIV di Rumah Sakit Kalafong di Pretoria, 354 pasien diberi angket, 20,9% di antaranya melaporkan mengalami nyeri neuropati sebelum mulai ART.<sup>81</sup> Nyeri itu secara bermakna lebih sering terjadi pada pasien laki-laki, dengan jumlah CD4 yang lebih rendah atau viral load yang lebih tinggi, dan memakai pengobatan TB. Ada 80% yang melaporkan nyeri yang bermakna. Harus dicatat bahwa angka itu dinilai berdasarkan angket dan bukan diagnosis DSPN, karena neuralgia pascaherpetik dan keadaan lain juga dapat menyebabkan nyeri neuropati. Namun, nyeri itu terpusat di kaki pada 84% pasien dan oleh karena itu kemungkinan besar adalah neuropati perifer.

Pasien dengan jumlah CD4 lebih rendah ( $p = 0,009$ ) dan pasien dengan viral load yang lebih tinggi ( $p = 0,006$ ) menunjukkan prevalensi nyeri neuropati yang lebih tinggi secara bermakna, sebagaimana juga pasien dengan riwayat baru atau sedang memakai pengobatan TB ( $p < 0,001$ ). Para penulis menyimpulkan bahwa prevalensi nyeri neuropati “20,9% adalah lebih rendah daripada diperkirakan dibandingkan penelitian sebelumnya di Afrika dan AS.” Walau begitu, 20% memiliki nyeri sebelum mulai ART bukan masalah kecil. Lebih lanjut, sulit untuk membandingkan kohort penelitian secara langsung, misalnya, sekadar memiliki kohort yang lebih muda dapat menghasilkan nyeri bergejala yang lebih sedikit.

Memang, Profesor Gabriel Anabwani dari Fakultas Kedokteran Baylor dan Direktur Botswana-Baylor Children’s Clinical Center of Excellence mengatakan pada HATIP: “Kami memiliki kurang lebih 600 anak yang diobati dengan rejimen yang mengandung d4T selama sampai dengan enam tahun dalam RCT yang sedang berjalan. Hanya sejumlah kecil yang memiliki lipodistrofi dan kemungkinan tidak ada yang pernah mengalami neuropati perifer.”

Lebih lanjut, sebuah analisis tentang toksisitas dua analog nukleosida di atas pada 2.233 anak dengan HIV di bawah usia 13 tahun dalam penelitian di AS, AIDS Clinical Trials Group 219C, melaporkan bahwa kurang dari 1% yang mengembangkan neuropati perifer – walau memakai ddI/d4T.<sup>82</sup> Pertanyaannya adalah, apakah mereka akan mulai mengembangkan neuropati apabila tetap memakai rejimen yang sama saat mereka lebih tua.

Namun, memang tampak ada beberapa perbedaan yang bermakna berdasarkan populasi.

Lektor Somnuek Sungkanuparph dari Universitas Mahidol, di Bangkok mengatakan pada HATIP: “Saya selalu berpendapat, tetapi tidak ada waktu untuk membuktikannya, bahwa etnisitas berpengaruh besar terhadap neuropati perifer. Saya telah merawat pasien terinfeksi HIV selama lebih dari delapan tahun dan sekarang memiliki kohort HIV besar di rumah sakit saya [ $> 2.000$  pasien]. Kami menemukan bahwa tingkat neuropati perifer sangat rendah (2-3%), dibandingkan yang dilaporkan pada pasien kulit putih dan pasien Afrika, walaupun kami terus mengamatinya. Sebagian besar kasus neuropati perifer juga memiliki diabetes melitus (terkendali secara cukup hingga tidak terkontrol) dan usia lebih tua (di atas 40 tahun).”

Dia mencatat bahwa mereka memiliki tingkat yang sedikit lebih tinggi, 5-8%, apabila memakai ddI/d4T, yang sudah tidak lagi dipakai.

Penelitian yang diterbitkan dari Thailand menunjukkan tingkat neuropati perifer yang agak lebih rendah.<sup>83</sup> Sebagai contoh, penelitian dari Bangkok melaporkan frekuensi kemungkinan DSPN terkait HIV secara keseluruhan 10% (bergejala) dan kemungkinan DSPN 28% di antara Odha yang berkunjung ke klinik penyakit menular rawat jalan di Bangkok, Thailand.

### **Apakah orang pendek lebih baik?**

Namun, barangkali perbedaannya bukan secara genetik. Barangkali sesuatu yang jauh lebih dasar, misalnya tinggi badan.

Sebuah penelitian lain yang dipresentasikan dalam CROI melaporkan bahwa, sejalan dengan usia dan peningkatan paparan pada pengobatan, tubuh yang lebih tinggi membuat seseorang lebih berisiko mengembangkan ATN – baik yang berasal dari Australia, Indonesia atau Malaysia (dan waktu akan menunjukkan apakah pengamatan itu terbukti di rangkaian lain misalnya di Afrika).<sup>84</sup>

Dr. Catherine Cherry dari Universitas Monash di Melbourne, Australia, mempresentasikan temuan dari penelitian, yang berupaya menentukan faktor risiko yang dikaitkan dengan neuropati sensorial di antara pasien HIV di wilayah Asia-Pacific – dan untuk menilai apakah faktor risiko itu dapat dipakai untuk memprediksi neuropati sensorial pada pasien tanpa gejala sebelum paparan d4T. Gagasannya adalah bahwa apabila tidak ada pilihan selain memberi d4T pada sebagian besar pasien, pasien yang paling mungkin mengembangkan neuropati sensorial dapat ditawarkan rejimen pengganti – apabila mereka dapat ditentukan terlebih dahulu.

Oleh karena itu program skrining terhadap neuropati sensorial dibentuk di Melbourne (yang sekarang sangat jarang memakai d4T dan jarang ada kasus TB sehingga penggunaan isoniazid tidak umum), Kuala Lumpur (yang kurang lebih separuh pasiennya memakai d4T, TB adalah infeksi oportunistik yang umum sehingga isoniazid masih dipakai secara luas), dan Jakarta (penggunaan d4T secara rutin dan TB adalah infeksi oportunistik yang paling umum). Brief Peripheral Neuropathy Screen (BPNS) ACTG dipakai untuk mengamati gejala dan tanda keberadaan neuropati sensorial, dan tinggi badan, usia, berat badan peserta dicatat bersamaan dengan data demografi, laboratorium dan pengobatan yang didapatkan dari arsip rekam medis. Hampir 100 peserta didaftarkan di setiap tempat.

“Yang kami temukan adalah bahwa secara keseluruhan, neuropati sangat prevalen di seluruh wilayah, berkisar dari yang rendah yaitu 19% di Kuala Lumpur hingga sampai dengan 42% di Melbourne dan 34% di Jakarta,” dikatakan oleh Dr. Cherry. Selain paparan pada pengobatan, penambahan usia ( $p = 0,002$ ) dan tinggi badan ( $p = 0,001$ ) secara independen dikaitkan dengan risiko neuropati sensorial.

Sebuah analisis terhadap ciri-ciri peserta mengusulkan “batas” tinggi badan  $\geq 170$  cm dan usia  $\geq 40$  tahun mungkin berguna untuk menduga pasien yang berisiko terhadap neuropati. Batas itu diterapkan secara retrospektif pada 181 pasien yang terpapar d4T dan tanpa gejala sebelum mulai d4T. Pasien yang lebih muda dan yang lebih pendek memiliki 20% risiko neuropati sensorial. Sepertiganya lebih muda dan lebih tinggi, mengembangkan neuropati, dibandingkan 38% pasien yang lebih tua dan lebih pendek.

“Namun apa yang saya temukan sebagai paling menakutkan adalah bahwa di antara pasien yang tidak memiliki gejala neuropati, tetapi usianya di atas 40 tahun dan tinggi badannya di atas 170 cm, seluruhnya dua pertiga – 66% – mengembangkan neuropati apabila diberi d4T,” dikatakan oleh Dr. Cherry.

Penelitian itu adalah konsisten di seluruh tempat – baik berat badan maupun etnisitas tidak berdampak terhadap risiko.

“Oleh karena itu pesan yang diperoleh dari penelitian itu adalah kita seharusnya dapat memakai data usia dan tinggi badan untuk menduga risiko neuropati, sebelum penggunaan d4T, di negara yang kita amati.”

Dr. Cherry saat ini sedang melakukan proyek penelitian di Afrika Selatan untuk menyelidiki apakah pengamatannya juga berlaku di rangkaian Afrika.

## Referensi:

- 1 TAC. ARV's in our lives. A handbook for people living with HIV and treatment advocates in support groups, clinics and communities (<http://www.tac.org.za/documents/arvsinourlives.pdf>).
- 2 Berger JR et al. Cranial neuropathy heralding otherwise occult AIDS-related large cell lymphoma. *J Clin Neuroophthalmol* 13: 113-18, 1993.
- 3 Enting RH, Essenlink RA, Portegies R. Lymphomatous meningitis in AIDS-related systemic non-Hodgkin's lymphoma: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:150-3, 1994.
- 4 Andersson MI, Willcox PA. Tuberculous tenosynovitis and carpal tunnel syndrome as a presentation of HIV disease. *J Infect*;39(3):240-1, 1999.
- 5 Orrell R et al. Peripheral nerve granuloma in a patient with tuberculosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73(6): 769-771, 2002.
- 6 Hernando I et al. Sensory-motor polyneuropathy associated with lung tuberculosis: presentation of two new cases]. *Rev Neurol*. 24(131):841-2, 1996.
- 7 Nagel MA, Gildea DH. The protean neurologic manifestations of varicella-zoster virus infection. *Cleve Clin J Med*. 74(7):489-94, 496, 498-9, 2007. ([available online](#))
- 8 Mueller NH et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* ;26(3):675-97, viii, 2008.
- 9 Caniello M et al. Confluent peripheral multiple mononeuropathy associated to acute hepatitis B: a case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*;44(3):171-3, 2002.
- 10 Heckmann JG et al. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol*;246(6):486-91, 1999.
- 11 Boukhris S et al. Polyneuropathy with demyelinating features in mixed cryoglobulinemia with hepatitis C virus infection. *Eur J Neurol*. ;13(9):937-41, 2006.
- 12 Louis E et al. Bilateral amyotrophic neuralgia (Parsonage Turner syndrome) with HIV seroconversion. *Rev Neurol (Paris)*159(6-7 Pt 1):685-7, 2003.
- 13 Calabrese LH et al. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash. *Ann Intern Med* 107:849-51, 1987.
- 14 Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol* 252:633-41, 2005.
- 15 Lipkin WI et al. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* 35:1479-83, 1985.
- 16 Serrano P et al. Bilateral Bell palsy and acute HIV type 1 infection: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis*;44(6):e57-61, 2007.
- 17 Bélec L et al. Peripheral facial paralysis and HIV infection: report of four African cases and review of the literature. *J Neurol*. 236(7):411-4, 1989.
- 18 Murr AH, Benecke JE Jr. Association of facial paralysis with HIV positivity. *Am J Otol*. 12(6):450-1, 1991.
- 19 Roullet E et al. Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS: analysis of 15 consecutive cases. *Neurology* 44:2174-82, 1994.
- 20 McCutchan JA. Clinical impact of cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 21 (Suppl 2):S196-201, 1995.
- 21 Fuller GN. Cytomegalovirus and the peripheral nervous system in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 5(Suppl 1):S33-6, 1992.
- 22 Kolson DL, Gonzalez-Scarano F. HIV-associated neuropathies: role of HIV-1, CMV, and other viruses. *J Peripher Nerv Syst* 6:2-7, 2001.
- 23 Said G et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 29:139-46, 1991.
- 24 Kim YS et al. Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: Report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 17:32-37, 1993.

- 25 Miller RF et al. Acute lumbosacral polyradiculopathy due to cytomegalovirus in advanced HIV disease: CSF findings in 17 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61(5):456-60, 1996. ([free online download](#)).
- 26 Winston A, Marriott D, Brew B. Early syphilis presenting as a painful polyradiculopathy in an HIV positive individual. *Sex Transm Infect* 81(2):133-4 2005.
- 27 Tajima Y, Sudo K Matumoto A, Malignant lymphoma originating in the cauda equina mimicking the Inflammatory polyradiculoneuropathy . *Intern Med* 46: 1029-1032, 2007. [Free online download](#).
- 28 Léger JM et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. *J Neurol* 239(3):132-4, 1992.
- 29 Cornblath DR., McArthur JC. Predominant sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS related complex. *Neurology* 38:794-6, 1988.
- 30 Cornblath DR., Griffin GW, Tennekoon, FI. Immunoreactive myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with peripheral neuropathies. *Ann Neuol* 20:370-372, 1986.
- 31 Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology*. 41(6):812-5, 1991.
- 32 Simpson, D et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS*. 18(10):1403-12, 2004.
- 33 Vidal JE et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome in Brazil: report of the two first cases. *Arq Neuropsiquiatr*;65(3B):848-51, 2007.
- 34 Fredericks, EJ; Kugelmann, TP; Kirsch, N. Dapsone-induced motor polyneuropathy. A complication of prolonged treatment of subcorneal pustular dermatosis. *Arch Dermatol* 112(8):1158–1160, 1976.
- 35 Gutmann, L; Martin, JD; Welton, W. Dapsone motor neuropathy – an axonal disease. *Neurology*. Jun;26(6 Pt 1):514–516, 1976.
- 36 Ahrens EM, Meckler RJ, Callen JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J Dermatol* 25(5):314-6, 1986.
- 37 Keswani SC et al. The spectrum of peripheral neuropathies in AIDS. in *The Neurology of AIDS*, Editors, Gendelman HE et al. Edition: 2, illustrated, Oxford University Press, 2005.
- 38 Verma S, Simpson DM. Peripheral neuropathy in HIV infection. *Handb Clin Neurol* ;85:129-37, 2007.
- 39 Keswani, op cit.
- 40 Spudich SS, Price RW. Neurological disease, in *AIDS Therapy*, 3<sup>rd</sup> Edition, Editors Dolan R, Masur H, Saag M. Churchill Livingstone, Elsevier Inc, 2008.
- 41 Wu G et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after Injury to neighboring nerve fibers. *The Journal of Neuroscience*, 21:RC140:1-5, 2001.
- 42 From, Brown RC et al. HIV/AIDS. *Clinical Case Studies*. 101 Cases for Training Clinical Staff. Nanasi, 2006.
- 43 Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Periph. Nerv. Syst.* 6: 14-20, 2001.
- 44 Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 9(2):153-61, 1995.
- 45 Spudich, Price. Op cit.
- 46 Keswani, op cit.
- 47 Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*;19(5):481-6, 2006.
- 48 Koike H et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Annals of Neurology*, 54:1, 19 – 29, 2003.
- 49 Williams FH. Neuromuscular complications of nutritional deficiencies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 19(1):125-48, vii, 2008.
- 50 Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 88(4):947-99, xi, 2004.
- 51 Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr*;65(4B):1272-8, 2007 ([available online](#))
- 52 Said G. Leprous neuropathy. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR., eds. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford University Press: 551–64, 2001.
- 53 Agrawal A et al. Neurological manifestations of Hansen’s disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg*. 107(6):445-54, 2005.
- 54 Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve*. 30(4):393-409, 2004.
- 55 Grimaud J, Vallat JM. Neurological manifestations of leprosy in French *Rev Neurol (Paris)*.159(11):979-95, 2003.

- 56 Verma, Simson, Op cit.
- 57 Griffin JW et al. Predominantly sensory neuropathy in AIDS: distal axonal degeneration and unmyelinated fiber loss abstract]. *Neurology*. 1991;41(suppl 1):374. Abstract 900S, 1991.
- 58 Wiley CA. Neuromuscular diseases of AIDS. *The FASEB Journal* 3: 2503-2511, 1989.
- 59 Verma, Simson, op cit.
- 60 Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf* 19:481-494, 1998.
- 61 Fichtenbaum CJ, Clifford DB, Powderly WG. Risk factors for dideoxynucleoside-induced toxic neuropathy in patients with the human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10:169-174, 1995.
- 62 So YT et al. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 45(9):945-8, 1988.
- 63 Schifitto G et al; Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 58(12):1764-8, 2002.
- 64 Heaton R et al. HIV-associated neurocognitive impairment remains prevalent in the era of combination ART: the CHARTER study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, abstract 154, 2009.
- 65 Ellis RJ et al. Persisting high prevalence of HIV distal sensory peripheral neuropathy in the era of combination ART: correlates in the CHARTER study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, abstract 461, 2009.
- 66 Evans SR et al. HIV-Associated peripheral neuropathy in the HAART era: results from AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) Protocol A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, abstract 462, 2009.
- 67 Lichtenstein KA, Armon C, Baron A, et al, for the HIV Outpatient Study Investigators. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV Outpatient Study cohort. *Clin Infect Dis*. 40:148-157, 2005.
- 68 Kallianpur AR et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy. *AIDS* 20(11)13 p 1503-1513, 2006.
- 69 Costarelli S et al. No evidence of relation between peripheral neuropathy and presence of hemochromatosis gene mutations in HIV-1-positive patients. *JAIDS* 46(2)1 255-256, 2007.
- 70 Cherry C et al. Cytokine genotype suggests a role for inflammation in nucleoside analog-associated sensory neuropathy (NRTI-SN) and predicts an individual's NRTI-SN risk. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 24(2): 117-123, 2008.
- 71 Hulgán T et al. Hemochromatosis gene polymorphisms, mitochondrial haplogroups and peripheral lipoatrophy during antiretroviral therapy. *J Inf Dis*197:858-866, 2008.
- 72 Canter J et al. Mitochondrial sub-haplogroups and peripheral neuropathy during ART among non-Hispanic Black participants in AIDS Clinical Trials Group Study 384. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, abstract 160, 2009.
- 73 Hulgán T et al. Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study. *AIDS* 19: 1341-1349, 2005.
- 74 Mielke J. Peripheral nerve disease in HIV infected subjects, 2006. An African perspective. The Second assessment of NeuroAIDS in Africa. Arusha, Tanzania, 2006.
- 75 Parry, O et al. Peripheral neuropathy in individuals with HIV infection in Zimbabwe. *Acta Neurologica Scandanavica* 96(4) 218-222, 1997.
- 76 Nakasujja N et al. Human immunodeficiency virus neurological complications: an overview of the Ugandan experience. *J Neurovirol*;11 Suppl 3:26-9, 2005.
- 77 Sacktor N et al. Benefits and risks of stavudine therapy for HIV-associated neurologic complications in Uganda. *Neurology*;72(2):165-70, 2009.
- 78 Forna F et al. Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:456-462, 2007.
- 79 Birbeck GL, Am. J. Trop. Med. Hyg., in press.
- 80 Boulle A et al. Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. *Antivir Ther*. 12(5): 753-60, 2007.

- 81 Hitchcock SA, Meyer HP, Gwyther E. Neuropathic pain in AIDS patients prior to antiretroviral therapy. *SAMJ* 98 (11), 2008.
- 82 Van Dyke RB et al. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis* 198:1599–608, 2008.
- 83 Sithinamsuwan P et al. Frequency and characteristics of HIV-associated sensory neuropathy among HIV patients in Bangkok, Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 49(4), 2008.
- 84 Cherry C et al. Predicting neuropathy risk before stavudine prescription: an algorithm for minimizing neurotoxicity in resource-limited settings. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, abstract 161, 2009.

Artikel asli: [Peripheral neuropathy in people with HIV in resource-limited settings](#)