

# “Simpanan” HIV di Otak

## *HIV yang masuk, apakah dapat keluar?*

Peranan otak tetap sangat penting dalam kaitannya dengan infeksi HIV yang aktif dan laten. Justin McArthur, pelopor neurologi HIV dari Johns Hopkins Medical Institution, pada penelitian awalnya menemukan bahwa otak dimasuki oleh HIV dalam dua minggu pertama sejak seseorang tertular virus, tetapi infeksi ini berjalan dengan sangat lambat. Bila sistem kekebalan hancur pada tahap lanjut penyakit HIV, infeksi otak termasuk demensia, toksoplasmosis, dan sitomegalovirus cenderung berkembang. Baru-baru ini, McArthur mengatakan hanya terdapat kadar kecil infeksi HIV yang produktif dalam otak pada stadium awal, kemungkinan karena sistem kekebalan masih aktif dan bekerja pada saat seseorang pertama kali terinfeksi. Ancaman yang lebih besar mungkin adalah infeksi laten.

Dibanding dengan organ lain, otak dianggap sebagai “tempat berlindung” karena terdapat sawar darah otak, yaitu suatu lapisan yang menyerupai ubin yang rapat terdiri atas sel yang disebut sel astrosit dan sel endotel yang membuat perisai biologi. Penelitian menunjukkan, glukosa dan zat gizi dapat melintasi jaringan sawar darah ini dengan mudah tetapi unsur yang lebih besar seperti protein atau sebagian besar obat untuk HIV tidak dapat melewatinya. Jadi, virus yang masuk ke otak cenderung tinggal di situ dan mengembangkan jenis yang berbeda dari yang ditemukan dalam darah. Ini termasuk jenis yang resistan terhadap obat yang mungkin mempunyai mutasi yang berbeda dari yang ada dalam darah. Saat ini, para ahli memperingatkan Odha yang memakai terapi antiretroviral (ART) masih berisiko terhadap infeksi otak yang berkaitan dengan HIV. Juga ada kekhawatiran baru, apakah obat sekarang atau sistem kekebalan yang meningkat kembali dapat mengatasi virus yang keluar dari tempat persembunyiannya ini.

Dan seperti yang dicatat McArthur, tidak seorang pun menyukai pikiran bahwa ada virus – khususnya virus yang dapat mematikan seperti HIV – bersembunyi dalam otak, walaupun virus tersebut terdapat di dalam sel yang tidur. “Kita lebih senang mengenyahkannya, bukan? Itulah naluri alami.”

## **Biologi**

Otak kita beratnya 2,5kg dan terbuat dari unsur-unsur yang berbeda. Sebelas persen terdiri dari darah, yang mengalir di antara materi berwarna putih abu-abu yang berlekuk-lekuk padat membentuk jaringan otak. Juga ada cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid/CSF*), cairan jernih dan asin yang terdiri dari 98,5% air dan 1,5% lemak yang membantu melindungi pusat saraf. Sel tubuh dapat masuk dan beredar dalam otak melalui kapiler darah, pembuluh limfatik yang berdekatan, dan CSF.

Dibanding dengan organ limfoid, hanya ada sedikit sekali limfosit atau sel-T ditemukan dalam otak. Sebagai gantinya, sasaran HIV adalah sumsum tulang yang memproduksi sel turunan secara lambat disebut monosit (sel makrofag dan mikroglia). Ini menyebabkan infeksi HIV menjadi jauh lebih lambat. Sel-sel tersebut, termasuk sel mikroglia dan sel raksasa, dibentuk oleh penggabungan makrofag. Sel makrofag masuk ke otak melalui darah dan tinggal dekat pembuluh darah disebut makrofag perivaskular. Sel-sel lain dalam jaringan otak adalah neuron, atau sel saraf, sel *neuroectodermal*, *oligodendrocytes*, astrosit, dan sel *Golgi*. Secara umum, HIV tidak menyebabkan infeksi yang produktif (atau aktif) pada sel yang tidak beregenerasi dan jarang membelah diri ini. Tetapi unsur HIV yang disebut provirus ditemukan dalam astrosit, menunjukkan bahwa astrosit adalah sarang infeksi laten. Beberapa peneliti juga bertanya-tanya apakah ada tanda tertentu yang menunjukkan gen HIV terdapat di dalam sel tipe ini, yang tidak dapat terdeteksi dengan tes yang ada sekarang: hal ini mungkin bisa menjelaskan bagaimana virus bertahan dan bahkan mungkin menyebar.

## **Awal Masuknya Virus**

Sebagian besar informasi yang kita miliki tentang otak berasal dari penelitian SIV, virus saudara HIV yang ditemukan pada primata, atau dari otopsi orang yang meninggal karena AIDS. Analisis di New England Regional Primate Research Center, terdepan dalam bidang penelitian AIDS pada hewan, menemukan SIV dalam otak primata dalam tiga hari setelah penularan. Dalam satu penelitian, mereka menemukan SIV dalam sel-T yang terdapat di sekitar pembuluh darah dalam jaringan otak fungsional yang disebut parenkim dalam dua minggu setelah penularan, tepat sebelum virus ditemukan pada sel

makrofag yang ada di sekitarnya. Dalam suatu penelitian yang ditulis oleh, K. Williams, kelompok New England baru-baru ini mengesankan makrofag perivaskular dalam CSF adalah sasaran utama SIV selama infeksi awal. Kurang dari 1% sel lain yang terinfeksi adalah sel mikroglia yang memang terdapat di sana. Sel raksasa lain yang tampaknya berasal dari perpaduan sel makrofag perivaskular juga terinfeksi.

“Makrofag perivaskular ini adalah sel yang berasal dari aliran darah,” jelas McArthur. “Sehari sebelumnya, jika Anda mengamati jaringan limfoid, yang terlihat adalah monosit. Sel tersebut melintasi sawar darah otak dan sekarang mereka berada di wilayah perivaskular.”

### Cairan Serebrospinal

Ada bukti bahwa jauh lebih sedikit virus dapat ditemukan dalam CSF, bahkan di saat *viral load* dalam darah atau jaringan limfoid tinggi, berdasarkan kerja SIV oleh S. Westmoreland dari tim yang sama. Ia menemukan bahwa teknik standar untuk mewarnai sel gagal menemukan infeksi awal SIV. Ini menunjukkan perlunya teknik baru untuk mengukur infeksi laten dalam susunan saraf pusat (SSP).

Sekali sel yang terinfeksi HIV masuk ke dalam otak, biasanya mereka menetap dan secara lambat berkembang biak dan menyebarkan virus ke sel yang baru tiba – tetapi kadang-kadang mati secara alami. Sel makrofag otak hidup selama beberapa bulan atau kurang, sementara mikroglia mempunyai masa paruh yang lama sekali dan lama baru diganti dengan sel baru. Saat ini, tidak cukup diketahui bagaimana sebetulnya sel saraf dan yang berhubungan dengannya dirusak dalam otak, kata McArthur.

### Pengobatan

Dalam hal ini, ada berita gembira tentang obat antiretroviral (ARV). Walaupun tidak semua obat dapat menembus otak dengan kemampuan yang sama, penelitian mengesankan ada penekanan virus yang baik dalam otak dengan sebagian besar ARV, kecuali ritonavir dan nelfinavir. Semakin larut obat, semakin mudah obat tersebut dapat melintasi jaringan sawar darah ini. Tetapi tidak jelas berapa banyak obat diperlukan untuk mengobati otak, karena kadar sebagian besar ARV cenderung lebih rendah dalam CSF daripada dalam darah. McArthur menyimpulkan: “Kami tidak tahu batasan yang aman, berapa banyak dosis yang boleh lupa diminum, atau tingkat ketaatan yang dapat diterima dan masih bisa menekan yang bertahan dalam CSF dan SSP.”

Ada juga berita positif tentang kemampuan terapi kombinasi untuk mengobati masalah neurologi dan penyakit otak seperti demensia HIV dan toksoplasmosis. Penelitian menunjukkan ART dapat mencegah dan mengurangi kejadian demensia dan memperbaiki atau memulihkan sebagian masalah neurologi pada orang yang mengalami demensia HIV. Dengan menurunkan jumlah virus dalam darah, obat membantu sistem kekebalan mengembalikan kekuatannya untuk memerangi infeksi dalam otak. “Dua tahun lalu, kami agak khawatir terhadap apa yang kami sebut SSP yang lolos,” katanya. “Kami tidak menyadari hal itu. Kami benar-benar menemui sedikit sekali kasus kejadian SSP yang lolos dalam rangkaian ART yang berhasil.”

### Lolosnya Virus

Ini meninggalkan pertanyaan sulit tentang infeksi ulang dan apakah virus dalam otak dapat menyelip ke luar dari otak melalui sawar darah untuk memicu infeksi baru di tempat lain. Secara umum, apa yang masuk ke dalam otak tidak dengan mudah keluar, kata McArthur. Tetapi itu bisa terjadi. “Kami tahu, dalam keadaan normal makrofag yang masuk ke dalam otak tidak melalui jalan satu arah – mereka dapat ke luar.” Namun, sejauh ini tidak terlihat tanda infeksi ulang pada orang yang menerima ART. Satu rekan McArthur di Johns Hopkins baru-baru ini memberikan petunjuk penting tentang mengapa ini dapat terjadi. Janice Clements, peneliti utama SIV, menemukan bahwa pada monyet macaque yang terinfeksi sejumlah besar virus yang berkembang biak dalam SSP, virus sering kali keluar dari otak dan menginfeksi darah. Tetapi monyet ini tidak menerima terapi obat apa pun untuk mengendalikan infeksi SIV aktif. Kembali ke HIV, Clements berpikir virus tersebut hanya mungkin keluar bila virus tersebut berkembang biak secara aktif. Ini mengesankan ART yang berhasil membantu sistem kekebalan untuk tetap kuat dapat mencegah keluarnya virus apa saja dari sel otak yang terinfeksi secara laten. Inilah yang ditemukan pada infeksi kronis virus lainnya seperti herpes atau cytomegalovirus, di mana pertahanan kekebalan yang kuat menjadi kunci untuk mencegah berjangkitnya kembali penyakit.

## “Simpanan” HIV di Otak

Pada orang dengan *viral load* tinggi yang tidak mendapat terapi, tentu saja, gambarannya suram: Di sini, HIV mungkin keluar masuk otak serta menjadi seperti sasaran empuk dan terus menerus bagi infeksi aktif dan laten dalam darah dan bagian tubuh lain.

Sumber: HIV Plus, no. 4, 6 Juni 1999, <http://aidsinfonyc.org/hivplus/issue4/updates/brain.html>