

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

*Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah virus RNA untai tunggal yang termasuk ke dalam famili *Retroviridae*, genus *Lentivirus*. Virus ini menyerang sistem kekebalan tubuh pada manusia yang dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) (Waymack, 2022). AIDS adalah sekumpulan gejala yang timbul karena menurunnya kekebalantubuh yang disebabkan oleh infeksi HIV sebelumnya. Kondisi ini ditandai dengan munculnya penyakit kronis lain, seperti kanker dan berbagai infeksi oportunistik yang muncul seiring dengan melemahnya sistem kekebalan tubuh (Vaillant, 2022). HIV/AIDS telah menjadi permasalahan kesehatan secara global termasuk di Indonesia, hal ini dikarenakan semakin meningkatnya jumlah penderita, morbiditas serta mortalitas yang diakibatkan oleh HIV/AIDS setiap tahunnya (Permenkes No.87 tahun 2014). Salah satu komplikasi yang sering dialami oleh penderita HIV adalah terjadinya gangguan tidur (Cruess *et al*, 2003; Taibi, 2013; Low *et al*, 2014). Gangguan tidur dapat terjadi pada semua stadium HIV. Gangguan tidur bahkan merupakan salah satu manifestasi awal dari infeksi HIV pada sistem saraf pusat (White *et al*, 1995; Brew *et al*, 2018).

Tidur merupakan bentuk fisiologis dan berulang dari penurunan kesadaran secara reversibel dimana terjadi penurunan fungsi kognitif secara global sehingga otak tidak merespon secara penuh terhadap stimulus sekitar (Lailiyya, 2018). Tidur memainkan peranan penting dalam sistem kekebalan tubuh, yang

berkontribusi pada imunitas bawaan dan adaptif. Gangguan tidur telah terbukti meningkatkan resiko inflamasi, sebaliknya inflamasi juga menyebabkan peningkatan gangguan tidur (Wirth *et al*, 2014). Peningkatan resiko inflamasi tentunya akan berdampak pada penurunan kualitas hidup penderita serta peningkatan morbiditas dan mortalitas.

Mekanisme pasti yang menyebabkan terjadinya gangguan tidur pada penderita HIV belum sepenuhnya diketahui, namun hal ini dikaitkan dengan neurotoksisitas akibat virus HIV yang merusak arsitektur tidur secara progresif (Reid and McGrath, 2007). Mekanisme neurotoksisitas terjadi melalui jalur direk yang melibatkan protein selubung virus (Gp120 dan Tat) yang menginfeksi neuron serta jalur tidak langsung melalui aktivasi sel astrosit dan mikroglia yang akan melepaskan sitokin dan kemokin (Jadhav and Nema, 2021; Wallace, 2021). Efek neurotoksisitas virus HIV ini pada akhirnya menimbulkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler otak (Low, 2014).

Glutamat merupakan neurotransmiter eksitatorik utama dan perantara yang penting dalam metabolisme seluler otak. Transporter glutamat berfungsi sebagai pengontrol konsentrasi glutamat ekstraseluler di otak. Pada kondisi normal, glutamat memiliki efek neuroprotektif dengan meningkatkan pelepasan faktor neurotrofik, termasuk *brain derived nerve factor* (BDNF) yang merupakan molekul endogen yang membantu mendukung kelangsungan hidup neuron dan mendorong pertumbuhan serta diferensiasi neuron dan sinaps baru (Smith, 2000; Amir, 2012; He, 2019). Glutamat juga diketahui memiliki peranan dalam pengaturan siklus tidur-bangun (Brancaccio, 2017). Infeksi HIV menyebabkan penumpukan glutamat di ekstraseluler otak yang memicu terjadinya kaskade

eksitotoksisitas yang menjurus pada kerusakan dan kematian neuron (Amir, 2012; He, 2019).

Glutamat diyakini berperan penting pada patofisiologi berbagai penyakit yang berkaitan dengan kematian neuronal dan glial. Hayashi tahun 1954 melaporkan injeksi glutamat ke otak atau pembuluh darah arteri karotis dapat menimbulkan kejang (*convulsion*). Penelitian yang dilakukan oleh Lynch tahun 1997 menemukan aktivasi berlebihan pada reseptor glutamat (NMDA dan AMPA) berperan penting pada mekanisme amnesia. Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Gotti tahun 1990, Grotta tahun 1995, dan Bordi tahun 1997 yang menemukan kondisi hipereksitasi glutamat pada penderita stroke. Banyak penelitian juga mendapatkan adanya peningkatan kadar glutamat pada penderita dengan *traumatic brain injury* sebagaimana yang ditemukan dari penelitian Toulmond tahun 1993, Mukhin tahun 1996, Scmutz tahun 1997, Okiyama tahun 1997 dan Faden tahun 1997 (Meldrum, 2000).

Peranan glutamat *cerebrospinal fluid* (CSF) atau plasma sebagai indikator yang terkait eksitotoksisitas sistem saraf akibat infeksi HIV masih belum jelas. Penelitian awal yang dilakukan pada tikus dengan leukemia yang terinfeksi retrovirus dengan kondisi yang menyerupai sindrom imunodefisiensi pada manusia menunjukkan peningkatan konsentrasi glutamat CSF (Espey *et al*, 1998). Penelitian lainnya oleh Ferrarese *et al* tahun 1997 mendapatkan adanya peningkatan kadar glutamat CSF pada penderita HIV yang mengalami demensia. Ferrarese *et al* pada tahun 2001 juga mendapatkan adanya peningkatan kadar glutamat plasma pada penderita HIV demensia. Penelitian tersebut menemukan korelasi positif antara kadar glutamat dengan derajat brain atrofi. Penelitian lain

mendapatkan hasil yang berbeda. Penelitian oleh Espey *et al* tahun 1999 pada CSF manusia tidak menemukan hubungan bermakna antara kadar glutamat dengan infeksi HIV. Penilaian kadar metabolit glutamat otak menggunakan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) oleh Ernst *et al* tahun 2010 justru mendapatkan adanya penurunan glutamat pada penderita HIV yang mengalami gangguan kognitif. Hasil yang serupa juga didapatkan oleh Cohen tahun 2010 dan Gongvatana tahun 2013, dimana penurunan kadar glutamat ekstraseluler otak dikaitkan dengan penurunan volume kortikal dan subkortikal yang mendasari proses neuropatologi terkait infeksi kronis HIV (Ernst *et al*, 2010; Cohen *et al*, 2010; Gongvatana *et al*, 2013). Pentingnya pemahaman terhadap peranan glutamat dalam penyakit-penyakit neurologi diyakini akan memberikan pencerahan yang potensial sebagai pengobatan antagonis pada transmisi glutamatergik (Amir, 2009).

Penelitian mengenai peran glutamat terhadap gangguan tidur pada penderita HIV belum pernah dilakukan sebelumnya, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kadar glutamat plasma dengan gangguan tidur pada penderita HIV yang mendapat antiretoviral di poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) RSUP DR. M. Djamil Padang.

## **1.2. Rumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kadar glutamat plasma dengan kualitas tidur pada penderita HIV?

### **1.3. Tujuan**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Mengetahui adanya hubungan antara kadar glutamat plasma, stadium, durasi penyakit dan jenis ARV dengan kualitas tidur pada penderita HIV

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

1.3.2.1. Mengetahui kadar glutamat plasma pada penderita HIV.

1.3.2.2. Menilai kualitas tidur penderita HIV

1.3.2.3. Mengetahui hubungan antara kadar glutamat plasma dengan kualitas tidur pada penderita HIV

1.3.2.4. Mengetahui hubungan antara karakteristik dasar (usia, jenis kelamin, BMI, status pendidikan, status perkawinan dan status pekerjaan) dengan kualitas tidur pada penderita HIV

1.3.2.5. Mengetahui hubungan antara stadium penyakit dengan kualitas tidur pada penderita HIV

1.3.2.6. Mengetahui hubungan antara durasi penyakit dengan kualitas tidur pada penderita HIV

1.3.2.7. Mengetahui hubungan antara jenis ARV yang digunakan dengan kualitas tidur pada penderita HIV

### **1.4. Manfaat penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat untuk pendidikan**

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar glutamat plasma dengan kualitas tidur pada penderita HIV.

#### **1.4.2. Manfaat untuk pelayanan kesehatan**

Glutamat plasma dapat dijadikan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang untuk mengetahui adanya gangguan tidur pada penderita HIV sekaligus menjadi target terapi sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan.

#### **1.4.3. Manfaat untuk masyarakat**

Menambah wawasan dan kewaspadaan pasien dan keluarga mengenai pentingnya mengenali gejala gangguan tidur serta hubungannya dengan kadar glutamat plasma sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

