

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan retrovirus yang menyebabkan penurunan progresif dari sistem imun melalui destruksi sel limfosit T CD4+ (van Heuvel et al., 2022). Infeksi HIV masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, terutama di negara berkembang. Berdasarkan laporan United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) tahun 2024, diperkirakan terdapat sekitar 39 juta orang hidup dengan HIV di seluruh dunia, dengan sekitar 1,3 juta kasus baru dan 630.000 kematian terkait Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) (UNAIDS, 2025). Di Indonesia, jumlah kasus HIV terus menunjukkan peningkatan sejak tahun 2005 hingga 2024. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan bahwa jumlah orang dengan HIV/AIDS di Indonesia mencapai lebih dari 500.000 kasus pada tahun 2024 (Kementerian Kesehatan RI, 2024).

Pasien dengan HIV sering kali mengalami berbagai komplikasi baik akibat infeksi oportunistik maupun akibat proses inflamasi kronis yang dipicu oleh virus dan terapi antiretroviral (ARV). Komplikasi tersebut dapat melibatkan berbagai sistem organ, termasuk sistem saraf. Salah satu komplikasi neurologis yang paling sering ditemukan adalah *distal sensory polyneuropathy* (DSP), yaitu neuropati perifer sensorik yang ditandai oleh nyeri kronis, parestesia, rasa terbakar, kesemutan, dan gangguan sensorik distal lainnya. Prevalensi DSP pada populasi HIV dilaporkan mencapai 30–60% (Chu et al., 2017) (Saylor, 2018).

Nyeri neuropatik pada HIV terjadi akibat kerusakan saraf perifer yang dipengaruhi oleh beberapa mekanisme, antara lain neuroinflamasi, aktivasi mikroglia, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, serta efek neurotoksik protein HIV dan terapi ARV tertentu seperti stavudine dan didanosine (Addis et al., 2020; McGrath et al., 2012). Proses tersebut menyebabkan disregulasi neurotransmitter glutamat dan aktivasi berlebihan reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA), sehingga memicu eksitotoksitas neuron dan sensitisasi nyeri kronis (Raja S et al., 2020).

Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatorik utama pada sistem saraf pusat yang berperan penting dalam transmisi nyeri.

Homeostasis glutamat dijaga oleh beberapa mekanisme metabolik, salah satunya melalui aktivitas enzim glutamat dehidrogenase (GDH). Enzim ini mengkatalisis konversi glutamat menjadi α -ketoglutarat di mitokondria. Gangguan aktivitas GDH dapat menyebabkan akumulasi glutamat ekstraseluler yang berkontribusi terhadap eksitotoksisitas neuron.(Pan et al., 2023; Plaitakis et al., 2017)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa disfungsi metabolisme glutamat berperan penting dalam patogenesis nyeri neuropatik pada HIV. Neuroinflamasi dan disregulasi glutamat dilaporkan berhubungan dengan peningkatan nyeri neuropatik pada pasien HIV (H.-J. Lu et al., 2021). Gangguan homeostasis glutamat juga tetap ditemukan pada pasien HIV dengan terapi ARV jangka panjang meskipun *viral load* telah terkontrol (Hu et al., 2023).

Selain pendekatan klinis menggunakan instrumen penilaian nyeri seperti painDETECT dan Visual Analog Scale (VAS), pengembangan biomarker molekuler untuk mendeteksi nyeri neuropatik semakin berkembang. Biomarker yang telah diteliti meliputi interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), neurofilament light chain (NfL), dan penanda stres oksidatif (Schuldt et al., 2024). Namun, penelitian mengenai hubungan kadar glutamat dehidrogenase dengan nyeri pada pasien HIV masih sangat terbatas.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penurunan aktivitas *glutamate dehydrogenase* (GDH) pada cairan serebrospinal berhubungan dengan peningkatan kadar glutamat dan kerusakan saraf pada kondisi inflamasi (Kravos & Malešič, 2017). Mekanisme serupa diduga berperan dalam patogenesis nyeri neuropatik pada pasien HIV melalui proses neuroinflamasi dan disfungsi mitokondria (Hohnholt et al., 2018).

Hingga saat ini, studi mengenai hubungan antara kadar glutamat dehidrogenase dengan nyeri masih minimal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah:

Bagaimana hubungan antara kadar glutamat dehidrogenase (GDH) dengan kejadian nyeri neuropatik pada populasi pasien HIV di Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Menganalisis jenis dan intensitas nyeri serta kadar glutamat dehidrogenase (GDH) serum pada pasien HIV yang di rawat di Makassar,

tahun 2024

Tujuan khusus:

1. Diketuainya distribusi jenis nyeri yang ditemukan pada pasien HIV yang di rawat di Makassar, selama tahun 2024
2. Diketuainya distribusi intensitas nyeri berdasarkan skor VAS pada pasien HIV yang dirawat di Makassar, selama tahun 2024
3. Diketuainya hubungan jenis nyeri dengan kadar GDH serum pada pasien HIV tahun 2024
4. Diketuainya hubungan intensitas nyeri dengan kadar GDH serum pada pasien HIV tahun 2024
5. Diketuainya hubungan karakteristik penderita dengan jenis nyeri dan intensitas nyeri pada pasien HIV tahun 2024
6. Diketuainya hubungan karakteristik penderita dengan intensitas nyeri pada pasien HIV tahun 2024
7. Diketuainya hubungan karakteristik penderita dengan kadar GDH pada pasien HIV tahun 2024

1.4 Manfaat Penelitian

Memberikan kontribusi ilmiah terhadap pemahaman mekanisme biokimia nyeri neuropatik pada pasien HIV, khususnya peran glutamat dehidrogenase sebagai biomarker.

1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai hubungan antara kadar glutamat dehidrogenase (GDH) serum dengan kejadian nyeri pada pasien HIV merupakan penelitian yang belum banyak dilakukan sebelumnya. Beberapa penelitian terdahulu yang relevan dan menjadi acuan dalam penelitian ini disajikan pada tabel berikut:

Tabel 1 Perbandingan dengan Penelitian Terdahulu

No	Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Variabel yang Diteliti	Metode	Hasil Utama	Perbedaan dengan Penelitian Ini
1	Lu et al. (2021)	<i>Neuroinflammation in HIV-Related Neuropathic Pain</i>	Neuroinflamasi, glutamat, nyeri neuropatik	Review	Neuroinflamasi dan disregulasi glutamat berperan penting dalam nyeri neuropatik HIV	Tidak meneliti GDH sebagai biomarker klinis dan tidak menggunakan data pasien secara langsung
2	Hu et al. (2023)	<i>HIV-Related Neuropathic Pain</i>	Glutamat, inflamasi, nyeri neuropatik	Review	Gangguan homeostasis glutamat tetap ditemukan pada pasien HIV meskipun viral load terkontrol	Tidak mengevaluasi hubungan kadar GDH dengan nyeri
3	Kravos &	<i>GDH in</i>	GDH, glutamat,	Observasional	Penurunan aktivitas GDH	Tidak dilakukan

No	Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Variabel yang Diteliti	Metode	Hasil Utama	Perbedaan dengan Penelitian Ini
	Malešič (2017)	<i>Neurodegenerative Disorders</i>	kerusakan saraf		berhubungan dengan peningkatan glutamat dan kerusakan saraf	pada populasi HIV dan tidak menilai manifestasi nyeri klinis
4	Hohnholt et al. (2018)	<i>Mitochondrial Dysfunction and Glutamate Metabolism</i>	Disfungsi mitokondria, GDH, glutamat	Eksperimental	Disfungsi mitokondria menyebabkan gangguan metabolisme glutamat dan penurunan aktivitas GDH	Tidak menilai nyeri pada pasien HIV secara klinis
5	Schuldt et al. (2024)	<i>Peripheral Neuropathy in HIV</i>	Neuropati perifer, biomarker inflamasi	Clinical study	Biomarker inflamasi berpotensi digunakan dalam evaluasi neuropati HIV	Tidak meneliti GDH dan tidak menilai hubungan dengan intensitas nyeri

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa neuroinflamasi dan disregulasi glutamat memiliki peran penting dalam patogenesis nyeri neuropatik pada pasien HIV. Bukti dari *narrative review* Lu et al. (2021) dan Hu et al. (2023) menegaskan bahwa gangguan homeostasis glutamat berkontribusi terhadap terjadinya nyeri neuropatik HIV, namun kedua penelitian tersebut belum menilai *glutamate dehydrogenase* (GDH) sebagai biomarker klinis maupun hubungannya secara langsung dengan intensitas nyeri. Studi observasional Kravos & Malešič (2017) menunjukkan bahwa penurunan aktivitas GDH berkaitan dengan kerusakan saraf pada gangguan neurodegeneratif, tetapi penelitian tersebut tidak dilakukan pada populasi HIV. Selanjutnya, Hohnholt et al. (2018) melalui penelitian eksperimental menemukan bahwa disfungsi mitokondria dapat mengganggu metabolisme glutamat dan menurunkan aktivitas GDH, meskipun tidak mengevaluasi manifestasi nyeri secara klinis. Sementara itu, Schuldt et al. (2024) melaporkan bahwa biomarker inflamasi berpotensi digunakan dalam evaluasi neuropati perifer pada pasien HIV, tetapi belum menilai GDH maupun hubungannya dengan intensitas nyeri neuropatik.

1.6 Kajian Teori

1.6.1 Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV tergolong dalam famili *retroviridae* dan dikelompokkan ke dalam genus *Lentivirus*. HIV berbentuk sferis yang terdiri atas selubung, kapsid, dan inti.

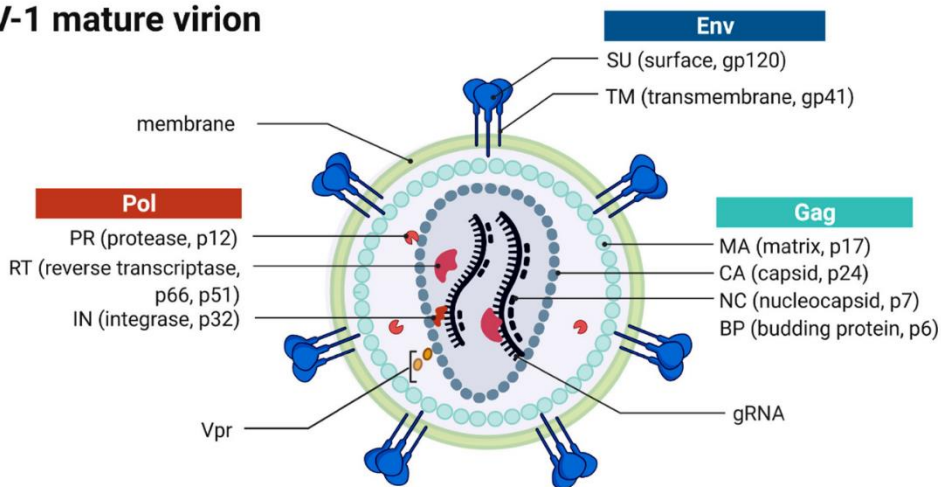
Selubung berbentuk bulat berukuran sekitar 120 nm yang tersusun atas dua lapis lemak (*lipid bilayer*). Lapisan ini memiliki beberapa protein yang terdiri dari glikoprotein 120 (gp120) dan glikoprotein 41 (gp41). Kedua protein tersebut dikodekan dalam gen *env* dan berasal dari poliprotein *env* gp160 setelah dipecah oleh *cellular furin-like protease*. Gp 120 berperan dalam pengikatan HIV dengan reseptor CD4 pada sel target, seperti makrofag. Sementara itu, gp 41 berperan dalam memediasi fusi membran virus, yang memungkinkan genom virus dapat memasuki sel target. Di antara selubung dan kapsid terdapat matriks yang terbentuk dari protein p17. (van Heuvel et al., 2022)

Kapsid adalah cangkang yang membungkus kompleks nukleoprotein virus yang diperlukan untuk replikasi. Kapsid berinteraksi langsung dengan berbagai faktor dari sel host yang dapat mendorong atau menggagalkan infeksi virus. Kapsid terbentuk dari protein p24.

Inti HIV tersusun atas RNA untai tunggal. Struktur RNA genom mencakup 3 gen utama yang mengkode pembentukan struktur-struktur

virus, yaitu gen gag (*group associated antigen*), gen pol (*polymerase*), gen env (*enveloped*). Gen gag mengkode pembentukan protein struktural matriks, kapsid, dan nukleokapsid yang membentuk inti virus. Gen pol yang mengatur pembentukan enzim-enzim reverse transcriptase, protease dan integrase. Gen pol diikuti oleh dua gen regulator, yaitu rev dan tat dan tiga gen aksesori, yaitu vif, vpr, dan vpu. Gen env (*envelope*) yang mengatur pembentukan glikoprotein di selubung virus.(van Heuvel et al., 2022)

HIV-1 mature virion



Gambar 1: struktur HIV

Human Immunodeficiency Virus memiliki sifat khusus yaitu memiliki enzim *reverse transcriptase* (RT). Melalui peran enzim RT ini HIV mampu mengubah informasi genetik dari RNA ke DNA (*deoxyribonucleic acid*) sehingga terbentuk provirus yang diintegrasikan kedalam inti sel target. *Human Immunodeficiency Virus* juga memiliki kemampuan untuk memanfaatkan mekanisme yang sudah ada di dalam sel target untuk mengkopi diri sehingga terbentuk virus baru dan matur yang memiliki karakter HIV.(Nasronudin, 2024)

Infeksi HIV masuk melalui permukaan mukosa orofaring, serviks, vagina, dan gastrointestinal, bahkan tanpa adanya gangguan mukosa. Apabila telah terjadi transmisi dari HIV, peristiwa paling awal yang terjadi

setelah paparan HIV pada permukaan mukosa adalah menentukan apakah infeksi akan terjadi atau dihentikan. Meskipun barier mukosa relatif efektif dalam membatasi akses HIV ke sel target di jaringan submukosa, namun virus dapat melewati barier dengan transportasi pada sel langerhans, jenis sel dendritik epidermis, melalui retakan mikroskopis di mukosa yang memudahkan masuknya virus. Virus kemudian mencari sel target, yang utamanya sel T dengan reseptor CD4+ yang tersebar di mukosa dan makrofag/monosit dengan coreseptor CCR5 (*C-C chemokine receptor type 5*), atau CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor type 4*), dan terjadi proses infeksi. Setelah infeksi terjadi, virus akan bereplikasi dalam sel limfoid di mukosa, submukosa, dan menyebar ke jaringan limforetikular yang memberikan aliran ke usus dan jaringan genital. Dalam beberapa hari, virus belum dapat dideteksi dalam plasma. Periode ini disebut sebagai fase “eclipse”.

Perjalanan infeksi HIV dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu: (1) infeksi akut, (2) infeksi kronik (asimtomatik dan simtomatik), dan (3) AIDS. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* dapat diartikan sebagai kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi oleh virus HIV dan merupakan tahap akhir dari infeksi HIV. Sekitar 60-70% infeksi HIV akan mencapai stadium AIDS dalam waktu rata-rata 10-11 tahun (*typical progressor*) dan 10-20% sangat progresif dan berkembang menjadi AIDS dalam waktu kurang dari 5 tahun (*rapid progressor*). Sebagian kecil lainnya antara 5-15% infeksi HIV berjalan sangat lambat, yakni belum mencapai AIDS dalam waktu lebih dari 15 tahun (*slow progressor*) serta sekitar 1% infeksi HIV dikenal sebagai bagian dari *slow progressor* yang disebut *Long-term non progressor (LTNP)*.(Nasronudin, 2024)

1.6.2 Nyeri HIV

Definisi nyeri berdasarkan *International Association for the Study of Pain (IASP)* tahun 2020 adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan, atau menyerupai pengalaman yang terkait dengan, kerusakan jaringan aktual maupun potensial.(Raja S et al., 2020)

Berdasarkan mekanisme terjadinya, nyeri diklasifikasikan menjadi nyeri nosiseptif, nyeri inflamasi, dan nyeri neuropatik.

Nyeri nosiseptif merupakan respons fisiologis terhadap stimulus yang berpotensi merusak jaringan tubuh. Nyeri ini meliputi nyeri somatik dan nyeri visceral. Nyeri somatik terjadi akibat aktivasi reseptor nyeri pada kulit, otot, atau jaringan penunjang lainnya, sedangkan nyeri

visceral timbul akibat stimulasi nosiseptor pada organ dalam. Nyeri nosiseptif umumnya memberikan respons yang baik terhadap pemberian analgesik seperti non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) maupun opioid.

Nyeri inflamasi terjadi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan dan proses inflamasi. Kondisi ini ditandai oleh hipersensitivitas nyeri akibat pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin, sitokin, dan bradikinin.

Nyeri neuropatik timbul akibat lesi atau disfungsi sistem saraf perifer maupun sistem saraf pusat dan ditandai oleh gejala seperti rasa terbakar, kesemutan, alodinia, dan hiperalgesia. Kondisi yang sering berkaitan dengan nyeri neuropatik meliputi neuralgia postherpetik, neuropati diabetik, stroke, kusta, amputasi, serta infeksi HIV.

Manifestasi neuropati perifer yang paling sering ditemukan pada pasien HIV adalah *distal sensory polyneuropathy* (DSP). Kondisi ini dapat terjadi akibat infeksi HIV itu sendiri maupun efek neurotoksik terapi antiretroviral, yang dikenal sebagai *antiretroviral toxic neuropathy* (ATN). Prevalensi DSP pada era *combination antiretroviral therapy* (cART) dilaporkan mencapai 50–60%, terutama pada pasien dengan riwayat penggunaan stavudine (Kaku & Simpson, 2014).

a. Gejala Klinis

Banyak pasien HIV-DSP mungkin tanpa gejala, meskipun sebagian besar dengan gejala mati rasa yang distal dan simetris, nyeri terbakar atau parestesia yang mungkin dapat diprovokasi atau spontan (Kaku & Simpson, 2014). *Distal sensory polyneuropathy*-HIV dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan dan penanganannya menjadi rumit. Sebuah penelitian menemukan bahwa neuropati terdeteksi dengan 35% pemeriksaanneurologis dengan rata-rata hanya 3,5 bulan setelah penularan HIV.

b. Faktor Risiko

Pada era sebelum *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), HIV-DSP ditemukan berhubungan dengan jumlah CD4 yang lebih rendah dan viral load yang lebih tinggi. Pada era terapi antiretroviral, korelasi ini belum terbukti, dilaporkan HIV-DSP tidak berhubungan dengan jumlah CD4 yang rendah dan bahkan dapat berkorelasi dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi. Selain itu, viral load tidak berhubungan dengan HIV-DSP. Faktor risiko lain yang diidentifikasi termasuk usia yang lebih tua dan tinggi badan, penggunaan statin, paparan d4T dan penyalahgunaan narkoba. Selain itu, diabetes

juga berperan sebagai faktor risiko yang signifikan untuk HIV-DSP dan trigliseridemia, walaupun faktor lain dari sindrom metabolik belum terbukti berkorelasi. Sebuah penelitian di Nigeria menemukan bahwa hemoglobin juga merupakan faktor risiko HIV-DSP. (Kaku & Simpson, 2014)

Chen dkk menyelidiki prevalensi faktor risiko neuropati perifer pada pasien yang mendapat terapi antiretroviral, dan menemukan bahwa usia, tinggi badan, penggunaan protease inhibitor, dan jenis kelamin perempuan adalah faktor risiko yang signifikan untuk HIV-SN. Ellis dkk tahun 2008, mengevaluasi efek pemberian protease inhibitor pada 1159 orang yang terinfeksi HIV dan ditemukan secara signifikan meningkatkan risiko HIV- SN.²⁰

c. Patofisiologi

Nyeri yang terkait dengan infeksi HIV disebabkan oleh efek neurotoksik dari virus dan ARV. (Addis et al., 2020)

Efek neurotoksik dari virus

1. Aktivasi Mikroglia

Mikroglia merupakan sel imun utama di sistem saraf pusat (SSP) dan sering disebut sebagai makrofag. Mikroglia lebih rentan terhadap infeksi HIV karena CCR5 diekspresikan pada permukaan sel. Aktivasi mikroglia yang berlangsung kronis memicu pelepasan berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang berkontribusi pada disfungsi neuron dan astrosit. Mediator-mediator ini menyebabkan sensitisasi sentral, meningkatkan eksitabilitas neuron nosiseptif, serta menurunkan ambang nyeri.

Selain itu, mikroglia yang teraktivasi juga menghasilkan molekul neurotoksik seperti nitric oxide (NO) dan *reactive oxygen species* (ROS), yang memperparah kerusakan neuron dan memperkuat persepsi nyeri neuropatik. (Shao & Li, 2023)

2. Disfungsi Astrosit

Astrosit berperan penting dalam mempertahankan homeostasis SSP dan fungsi sawar darah otak. Meskipun astrosit tidak mengekspresikan reseptor CD4 dan CCR5, penelitian menunjukkan bahwa HIV dapat memasuki astrosit melalui mekanisme endositosis. Virus dalam keadaan laten tetap mampu memicu pelepasan protein viral seperti Tat, Nef, dan Rev, yang menimbulkan respons inflamasi dan neurotoksisitas. Peradangan tersebut dapat mengganggu metabolisme energi astrosit, yang secara tidak langsung mempengaruhi suplai energi ke neuron.

Gangguan ini turut berkontribusi terhadap timbulnya gejala neurologis seperti gangguan kognitif dan nyeri.

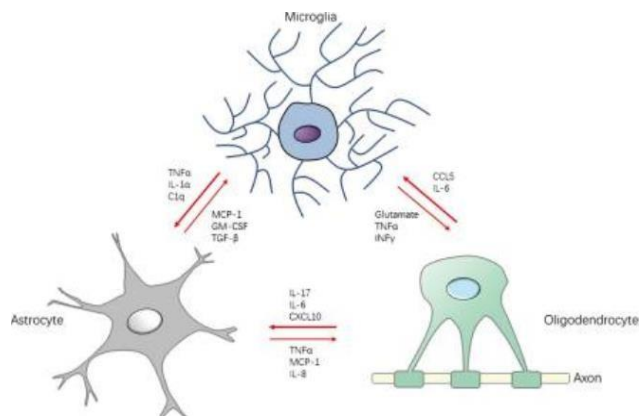
3. Kerusakan Oligodendrosit dan Demielinasi

Oligodendrosit merupakan sel glial yang bertanggung jawab dalam pembentukan selubung mielin di SSP, yang memungkinkan transmisi impuls saraf yang cepat dan efisien. Meskipun keterlibatan langsung HIV terhadap oligodendrosit masih menjadi perdebatan, beberapa studi menunjukkan bahwa protein HIV seperti Tat dan gp120 berperan dalam cedera oligodendrosit. Tat dapat menghambat proliferasi dan maturasi oligodendrosit serta memicu apoptosis, sedangkan gp120 dilaporkan mengganggu proses mielinisasi dan menimbulkan stres seluler. Demielinasi akibat kerusakan oligodendrosit mengganggu konduksi saraf dan menurunkan efisiensi transmisi impuls, yang berimplikasi pada penurunan fungsi kognitif serta peningkatan iritabilitas neuron nyeri. Hal ini memperkuat peran oligodendrosit dalam mekanisme nyeri neuropatik akibat infeksi HIV. (H.-J. Lu et al., 2021; Shao & Li, 2023)

4. Neuron

Neuron merupakan unit fungsional dasar dari sistem saraf dan secara umum dianggap sebagai sel non-regeneratif. Kemampuan HIV untuk menginfeksi neuron secara langsung masih menjadi perdebatan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa neuron dewasa mengekspresikan reseptor chemokine seperti CXCR4, CCR5, dan CCR3 pada permukaan selnya, serta reseptor CD4 yang ditemukan pada neuron tertentu di wilayah cerebellum, thalamus, pons, dan hipokampus.

Meskipun HIV jarang menginfeksi neuron secara langsung, protein viral seperti Tat dan gp120 diketahui dapat mengganggu fungsi neuron melalui mekanisme tidak langsung. Nath et al. mengemukakan bahwa protein Tat dan gp120 dapat menyebabkan disfungsi homeostasis kalsium (Ca^{2+}) intraseluler, yang mengarah pada disfungsi neuron, cedera, dan kematian sel. Selain itu, paparan neuron terhadap Tat dan gp120 terbukti meningkatkan kadar glutamat ekstraseluler (Glu) serta menstimulasi ekspresi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), yang dapat memicu eksitotoksitas. Di sisi lain, protein gp120 juga dilaporkan meningkatkan ekspresi reseptor *gamma-aminobutyric acid* (GABA) tipe A. (Addis et al., 2020; Shao & Li, 2023)



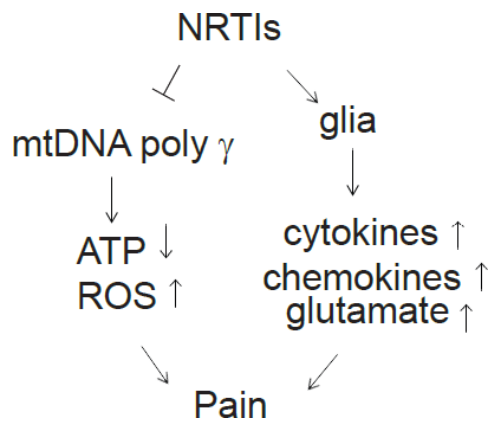
Gambar 2. Hubungan antara microglia, astrosit dan oligodendrosit padaneuroinflamasi

Terapi antiretroviral

Perkembangan terapi antiretroviral mengurangi morbiditas dan mortalitas penderita HIV. Penggunaan cART dalam jangka waktu lama dihubungkan dengan adanya gangguan neurologis adalah nyeri neuropatik. Beberapa *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) tertentu termasuk stavudine (d4T), zidovudine (AZT), didanosine (ddI), dan zalcitabine (ddC) bersifat neurotoksik dan menginduksi nyeri neuropatik. Terapi antiretroviral berbasis d4T meningkatkan risiko neuropati perifer, hiperlaktemia, dan penyakit lain. Pemberian zidovudin (AZT)/lamivudin/d4T pada tikus meningkatkan TNF α , IL-1 β dan IL-6 di berbagai daerah SSP melalui mekanisme yang bergantung pada Wnt5a. Bukti langsung yang dilaporkan oleh Yuan et al. menunjukkan bahwa ddC menginduksi peradangan saraf di sumsum tulang belakang, dengan peningkatan regulasi TNF α dan IL-1 β . *Protease inhibitor* (PI) adalah penyebab lain nyeri neuropatik. Pada pasien HIV yang mendapatkan indinavir, saquinavir, dan ritonavir dikaitkan dengan nyeri neuropatik, dan indinavir menunjukkan sitotoksitas selektif pada makrofag dalam DRG dengan menginduksi terjadinya atrofi pada neuron. Pengobatan dengan PI mengaktifkan mikroglia akar dorsal tulang belakang lumbal dengan menginduksi fosforilasi p38 di mikroglia.²²

Mekanisme NRTI menyebabkan nyeri neuropatik tidak diketahui dengan pasti. Diduga *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor* dapat mengubah *mitochondrial deoxyribonucleic acid*

(mtDNA) dengan menghambat *polymerase gamma*, yang merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk replikasi mtDNA. *Mitochondrial deoxyribonucleic acid* diperlukan untuk banyak proses fosforilasi oksidatif protein kompleks I. Kurangnya mtDNA menyebabkan defisiensi pada kompleks I, kompleks II yang berlebih dan menghasilkan peningkatan superoksida. Pada penelitian menunjukkan interaksi antara ROS dan TNF α . *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor* juga secara langsung atau tidak langsung menginduksi faktor neurotoksik lainnya, seperti kemokin dan beberapa reseptor, MAPK atau perubahan saluran ion, banyak di antaranya terkait dengan nyeri neuropatik.²¹



Gambar 3. NRTI pada HIV yang dihubungkan dengan nyeri neuropatik d. Diagnosis

Hingga saat ini, tidak ada standar baku emas atau biomarker khusus yang dapat mendiagnosis nyeri neuropatik (Finnerup et al., 2021). Oleh karena itu, diagnosis umumnya dilakukan menggunakan instrumen skrining berbasis kuesioner untuk membedakan nyeri neuropatik dari nyeri nosiseptif.

Beberapa instrumen yang sering digunakan meliputi *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN-4), *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ), *painDETECT*, *Neuropathic Pain Scale* (NPS), dan *Brief Pain Inventory* (BPI) (Hamdan et al., 2024; May & Serpell, 2009).

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs adalah tes yang pertama kali dikembangkan dan terdiri dari lima item gejala dan dua item pemeriksaan klinis. Tes ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas 82-91% dan 80-94%. *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* memiliki sensitivitas untuk mendeteksi respons terhadap pengobatan.

Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN-4)

Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN-4) merupakan kuesioner diagnostik nyeri neuropatik yang terdiri atas tujuh item gejala dan tiga item pemeriksaan klinis, dengan skor 1 untuk setiap respons positif. Skor total ≥ 4 dari skor maksimum 10 menunjukkan kemungkinan nyeri neuropatik (Bouhassira et al., 2005). DN-4 telah divalidasi dan digunakan dalam berbagai studi epidemiologi untuk memperkirakan prevalensi nyeri neuropatik pada populasi umum maupun kondisi klinis tertentu. Zeynep et al. melaporkan bahwa DN-4 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan *painDETECT* dan *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) dalam mendiagnosis nyeri neuropatik. Instrumen ini mudah digunakan, telah diterjemahkan ke dalam berbagai bahasa, serta memiliki sensitivitas sebesar 83% dan spesifisitas sebesar 90% (Hamdan et al., 2024; May & Serpell, 2009)

Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) merupakan instrumen yang terdiri atas 12 pertanyaan, yaitu 10 item terkait sensasi atau respons sensorik dan dua item terkait aspek afektif nyeri. Instrumen ini memiliki sensitivitas sebesar 66% dan spesifisitas sebesar 74% dalam mengidentifikasi nyeri neuropatik. Bentuk singkat dari NPQ tetap mempertahankan kemampuan diskriminatif yang baik meskipun hanya menggunakan tiga item utama, yaitu mati rasa, kesemutan, dan peningkatan nyeri akibat sentuhan (*allodynia*) (May & Serpell, 2009).

Skala *painDETECT* merupakan kuesioner yang terdiri atas sembilan item tanpa memerlukan pemeriksaan klinis, yaitu tujuh item deskriptif sensorik dan dua item terkait karakteristik spasial serta temporal nyeri. Penilaian dilakukan berdasarkan nyeri yang dirasakan saat ini dan selama empat minggu sebelumnya. Dibandingkan dengan pemeriksaan klinis, instrumen ini mampu mengklasifikasikan secara benar sekitar 83% pasien dengan nyeri neuropatik, dengan sensitivitas sebesar 85% dan spesifisitas sebesar 80% (May & Serpell, 2009). Dalam penelitian ini, instrumen *painDETECT* digunakan untuk mengidentifikasi karakteristik nyeri neuropatik pada pasien HIV.

The ID Pain menggunakan lima item deskripsi sensorik dan satu item

yang berkaitan dengan nyeri sendi untuk membantu mengidentifikasi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik (May & Serpell, 2009).

Neuropathic Pain Scale (NPS) dikembangkan untuk memantau respons terhadap pengobatan, bukan untuk menegakkan diagnosis nyeri neuropatik. Instrumen ini mampu membedakan nyeri neuropatik dan non-neuropatik, serta skor NPS dilaporkan berkorelasi dengan baik dengan skor *Self-report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)*. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa NPS tidak selalu efektif dalam membedakan nyeri neuropatik dan non-neuropatik (May & Serpell, 2009).

Brief Pain Inventory (BPI) digunakan untuk menilai tingkat keparahan nyeri dan dampaknya terhadap aktivitas sehari-hari, namun instrumen ini tidak secara khusus dirancang untuk menilai nyeri neuropatik (May & Serpell, 2009).

1.6.3 Glutamat Dehidrogenase

Glutamate dehydrogenase (GDH) merupakan enzim mitokondria yang berperan penting dalam metabolisme asam amino dan energi. Enzim ini mengkatalisis konversi glutamat menjadi α -ketoglutarat yang merupakan bagian dari siklus asam sitrat (*Krebs cycle*), disertai pembentukan amonia dan NADH/NADPH. Oleh karena itu, GDH berfungsi sebagai penghubung antara metabolisme nitrogen dan metabolisme energi seluler. Gangguan aktivitas GDH dapat mempengaruhi berbagai jalur seluler penting, termasuk homeostasis glutamat pada sistem saraf pusat (Kravos & Malešič, 2017; Pan et al., 2023).

Aktivitas GDH bervariasi pada berbagai jaringan mamalia dan diekspresikan tinggi pada hati, otak, ginjal, pankreas, kelenjar adrenal, serta plasenta. Hati memiliki aktivitas spesifik GDH tertinggi, sedangkan aktivitas GDH di ginjal dan otak manusia diperkirakan mencapai 20–25% dibandingkan hati (Zhou & Wang, 2025). Pada individu sehat, kadar serum *glutamate dehydrogenase* memiliki batas atas sekitar 6,4 U/L pada perempuan dan 11,0 U/L pada laki-laki.

Di sistem saraf pusat, GDH berperan dalam menjaga keseimbangan kadar glutamat melalui proses deaminasi oksidatif. Glutamat merupakan neurotransmiter eksitatorik utama di otak, sehingga peningkatan kadar glutamat yang berlebihan dapat menyebabkan eksitotoksitas neuron, yaitu kerusakan atau kematian neuron akibat stimulasi berlebihan reseptor glutamat. GDH membantu mengurangi eksitotoksitas dengan mengonversi glutamat menjadi α -ketoglutarat. Sebaliknya, disfungsi GDH dapat menyebabkan

akumulasi glutamat dan berkontribusi terhadap proses neuroinflamasi serta kerusakan neuron (Pan et al., 2023).

Glutamat dehidrogenase dengan Nyeri

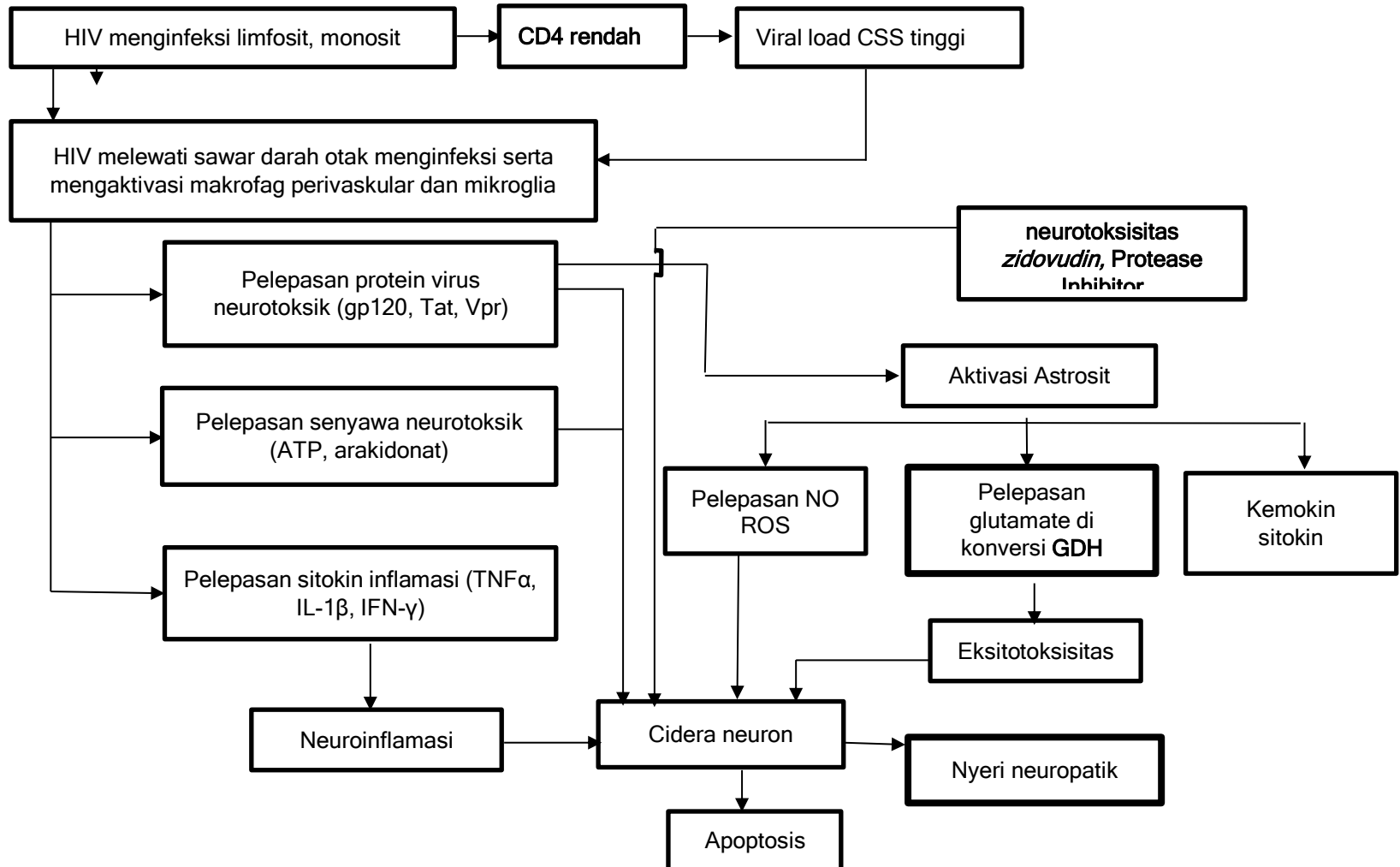
Kravos dan Malešič (2017) melaporkan bahwa aktivitas enzim *glutamate dehydrogenase* (GDH) dalam cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid* / CSF) pada pasien dengan gangguan inflamasi ditemukan lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,02$). Penurunan aktivitas GDH tersebut diduga menyebabkan gangguan metabolisme glutamat sehingga terjadi akumulasi glutamat ekstraseluler. Peningkatan kadar glutamat yang berlebihan dapat memicu eksitotoksisitas neuron, yaitu proses kerusakan neuron akibat stimulasi berlebihan reseptor glutamat, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap timbulnya nyeri neuropatik dan neuropati perifer (Kravos & Malešič, 2017; Pan et al., 2023).

Pada pasien HIV, proses neuroinflamasi kronis diketahui berperan penting dalam gangguan homeostasis glutamat. Aktivasi mikroglia dan astrosit akibat infeksi HIV menyebabkan peningkatan pelepasan glutamat, sitokin proinflamasi, dan *reactive oxygen species* (ROS), yang selanjutnya memicu sensitisasi neuron dan kerusakan saraf perifer. Selain itu, protein HIV seperti gp120 dan Tat juga berkontribusi terhadap disfungsi mitokondria dan peningkatan eksitotoksisitas neuron melalui aktivasi berlebihan reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) (Gamez et al., 2025; H.-J. Lu et al., 2021).

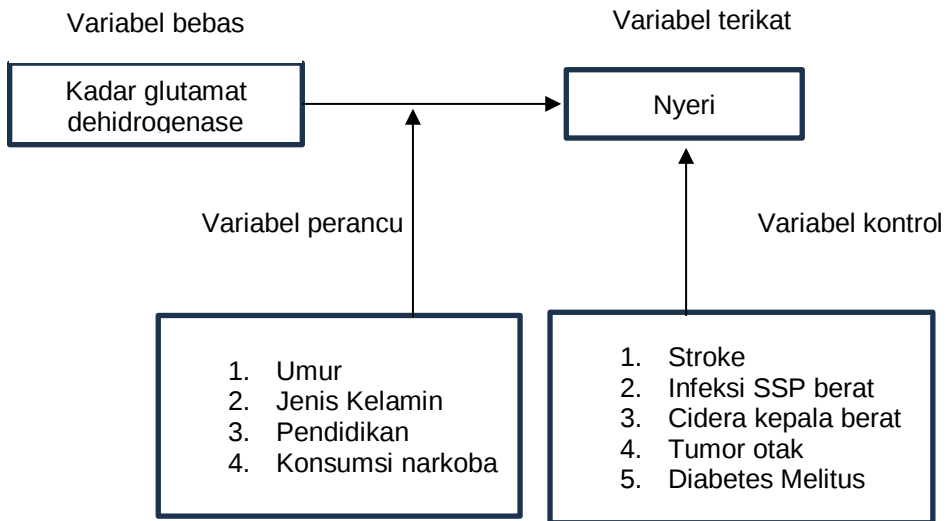
Gangguan metabolisme glutamat yang persisten diduga menjadi salah satu mekanisme utama terjadinya nyeri neuropatik pada pasien HIV, bahkan pada pasien dengan *viral load* yang telah terkontrol oleh terapi antiretroviral (H.-J. Lu et al., 2021; Pan et al., 2023). Hal ini sejalan dengan laporan terbaru yang menegaskan bahwa HIV-associated sensory neuropathy tetap memiliki prevalensi tinggi dan berdampak besar terhadap kualitas hidup pasien (Gamez et al., 2025).

1.7 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.7.1 Kerangka Teori



1.7.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep