

# Patomekanisme stroke pada infeksi *human immunodeficiency virus*

## *Pathomechanism of stroke in human immunodeficiency virus infection*

Nur Cahyani Setiawati\*, Paryono\*\*, Sekar Satiti\*\*

\*KSM Saraf, RSUD Sragen, Jawa Tengah

\*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

---

*Keywords:*  
atherosclerosis,  
HAART,  
HIV,  
stroke,  
vasculopathy

*Stroke is one of cerebrovascular disease that may occur with or as a result of infection by human immunodeficiency virus (HIV). Direct mechanisms of HIV-related stroke include chronic inflammation associated with atherosclerosis, hypercoagulable state and vasculopathy, while the indirect mechanisms are HIV-related opportunistic infections, the effect of using highly active antiretroviral therapy (HAART), and cardioembolism.*

*Stimulation of the inflammatory response is estimated to be the predominant mechanism in the relationship between stroke and infections. Inflammatory cascade causing arteriosclerosis, plaque rupture, and thrombosis could result in ischemic stroke while the injury to vascular endothelial cells predisposes hemorrhagic stroke.*

*The characteristics of HIV infection such as viral load, duration of the disease, therapy with protease inhibitor (PI) and metabolic syndrome parameters (blood sugar, cholesterol and triglycerides, as well as blood pressure measurements) seem to influence the pathogenesis of vascular changes. Combination therapy of antiretrovirals can directly cause arterial tissue injury in which the metabolic complications such as dyslipidemia and insulin resistance may indirectly cause endothelial dysfunction, thus accelerating the occurrence of arteriosclerosis. Provision of HAART also resulted in increased levels of cytokines such as tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and interferon- $\alpha$  that induce apoptosis of subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy in HIV patients.*

---

### ABSTRAK

---

*Kata kunci:*  
aterosklerosis,  
HAART,  
HIV,  
stroke,  
vaskulopati

*Stroke adalah salah satu penyakit serebrovaskular yang mungkin terjadi bersamaan atau sebagai akibat dari infeksi human immunodeficiency virus (HIV). Mekanisme langsung stroke terkait HIV antara lain peradangan kronis yang berhubungan dengan aterosklerosis, hiperkoagulasi dan vaskulopati, sementara mekanisme tidak langsung adalah infeksi oportunistik terkait HIV, efek penggunaan highly active antiretroviral therapy (HAART) dan kardioemboli.*

*Stimulasi respons inflamasi diperkirakan menjadi mekanisme dominan hubungan antara stroke dan infeksi. Kaskade inflamasi menyebabkan aterosklerosis, ruptur plak, dan trombosis yang mengakibatkan stroke iskemia, sedangkan perlukaan pada sel endotel vaskular menjadi predisposisi stroke perdarahan.*

*Karakteristik infeksi HIV sendiri seperti viral load, durasi penyakit, pemberian terapi dengan protease inhibitor (PI) maupun parameter sindrom metabolik (gula darah, kolesterol dan trigliserida, serta pengukuran tekanan darah) nampaknya mempengaruhi patogenesis dari perubahan vaskular yang terjadi. Kombinasi terapi antiretroviral dapat secara langsung menyebabkan perlukaan jaringan arteri di mana komplikasi metabolik seperti dislipidemia dan resistensi insulin secara tidak langsung menyebabkan disfungsi endotel sehingga mempercepat terjadinya aterosklerosis. Pemberian HAART juga mengakibatkan peningkatan level sitokin seperti tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan interferon- $\alpha$  yang menginduksi apoptosis jaringan adiposa subkutaneus pada lipodistrofi pada pasien HIV.*

---

*Correspondence:*

*nurcahyanisetiawati@gmail.co*

## PENDAHULUAN

Stroke adalah salah satu penyakit serebrovaskular yang mungkin terjadi bersamaan dengan atau sebagai akibat dari infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).<sup>1</sup> Angka kejadian stroke pada infeksi HIV terus meningkat, di Amerika Serikat, didapatkan peningkatan sebesar 43% selama 9 tahun terakhir.<sup>1</sup> Data di negara-negara maju mengkonfirmasi bahwa infeksi HIV merupakan salah satu faktor risiko stroke, walaupun mekanisme masih belum sepenuhnya jelas.<sup>2</sup> Sekitar 1-5% dari pasien HIV mengalami stroke, tetapi berdasarkan hasil otopsi ditemukan lesi iskemia serebral pada 4-34% pasien HIV. Risiko tahunan stroke pada pasien dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) sebesar 0,75% dibandingkan 0,025% untuk populasi referensi berusia 35-45 tahun.<sup>3</sup> Stroke iskemia lebih sering terjadi daripada perdarahan intraserebral, yaitu 19 dari 28 kasus (68%) dibandingkan 9 dari 28 kasus (32%).<sup>4</sup>

Mekanisme langsung stroke terkait HIV antara lain peradangan kronis yang berhubungan dengan aterosklerosis, hiperkoagulasi dan vaskulopati, sementara mekanisme tidak langsung adalah infeksi oportunistik terkait HIV, efek penggunaan *highly active antiretroviral therapy* (HAART) dan kardioemboli.<sup>1</sup> Sumber lain menyebutkan infeksi HIV dapat menyebabkan stroke dipengaruhi adanya infeksi oportunistik seperti tuberkulosis dan meningitis jamur, sedangkan peningkatan risiko stroke kardioembolik dapat dikarenakan keterlibatan jantung langsung dengan infeksi HIV, mungkin dikarenakan gangguan pada pembekuan darah melalui antibodi antifosfolipid atau pengurangan protein S, atau karena arteriopati.<sup>5</sup>

Pengobatan standar HIV dengan HAART mungkin juga berkontribusi terhadap risiko stroke, secara langsung dengan mempercepat aterosklerosis dan secara tidak langsung dengan meningkatkan harapan hidup.<sup>6</sup> Selain itu, paparan terus-menerus terhadap HIV, meskipun pada titer virus yang lebih rendah, dan inflamasi sistemik kronis tingkat rendah mungkin menambah risiko stroke. *Highly active antiretroviral therapy* dan stroke merupakan area baru yang menarik, mengingat asosiasi tak terduga antara terapi antiretroviral, perubahan metabolik dari profil lipid, dan risiko penyakit kardiovaskular dengan tidak adanya hubungan patogen yang jelas. Fungsi endotel diduga merupakan hubungan yang paling masuk akal antara infeksi, peradangan, dan aterosklerosis; dan hal ini telah diteliti sejak awal epidemi HIV.<sup>7</sup> Baik infeksi HIV dan HAART, keduanya berpotensi meningkatkan risiko individu untuk mengalami stroke.<sup>6</sup>

Penyakit serebrovaskular pada pasien yang terinfeksi HIV pada umumnya kurang diperhatikan, jarang dilaporkan dan dipelajari.<sup>8</sup> Sebuah hasil studi berbasis populasi menunjukkan bahwa HIV sangat terkait dengan

stroke baik iskemia maupun perdarahan.<sup>2</sup> Namun, dua studi kasus-kontrol retrospektif, menunjukkan hubungan antara infeksi HIV dan stroke tidak dapat dibuktikan karena hasilnya secara statistik tidak signifikan.<sup>4</sup>

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mempelajari lebih detail tentang patomekanisme stroke terkait infeksi HIV.

## Infeksi human immunodeficiency virus

*Human immunodeficiency virus* (HIV) adalah lentivirus (anggota dari famili retrovirus) yang bereplikasi dengan menginfeksi dan merusak sel limfosit T-CD4, yang merupakan limfosit esensial untuk fungsi normal dari sistem imun tubuh. Peningkatan replikasi virus akan menurunkan hitung sel T-CD4, penekanan imun secara progresif, serta dapat mengakibatkan mudah terserang penyakit dan infeksi oportunistik, seperti pneumonia *pneumocystis* dan ensefalitis toksoplasmosis, kondisi yang jarang terjadi pada orang dengan sistem imun normal. Tahap akhir dari perkembangan infeksi HIV adalah AIDS yang diidentifikasi ketika individu mengalami penurunan hitung sel T-CD4 di bawah 200, atau ketika terjadi komplikasi infeksi.<sup>9</sup>

Dasar utama patogenesis infeksi HIV adalah berkurangnya jenis limfosit T pembantu yang mengekspresikan CD4 (sel T-CD4). Limfosit T-CD4 merupakan pusat dan sel utama yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam menginduksi fungsi-fungsi imunologik. Sistem imunitas seluler dapat menurun atau menghilang karena HIV. Virus ini secara selektif menginfeksi sel yang ikut berperan membentuk zat antibodi pada sistem kekebalan tersebut, yaitu sel limfosit T-CD4.<sup>10</sup>

Penemuan HAART pada tahun 1996/1997 memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap infeksi HIV.<sup>11</sup> HAART merupakan kombinasi dari beberapa obat antiretroviral yang terdiri dari *protease inhibitor* (PI), *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI) and *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI).<sup>12</sup> Penelitian klinis menunjukkan HAART dalam jangka panjang dapat menurunkan *plasma viral load* (PVL) secara signifikan. Hal ini berhubungan dengan peningkatan progresif dari hitung sel CD4. Respons tersebut ditandai dengan penurunan progresivitas dari infeksi HIV dan penurunan kematian pasien yang terinfeksi HIV.<sup>11</sup>

Rekomendasi dari European AIDS Clinical Society (EACS) tahun 2014, inisiasi dari *antiretroviral therapy* (ART) pada pasien terinfeksi HIV tanpa paparan ART sebelumnya dinilai berdasarkan progresivitas penyakit dan atau adanya risiko tinggi perkembangan berbagai kondisi penyerta. Terapi ART selalu direkomendasikan pada semua pasien terinfeksi HIV

dengan hitung CD4 <350 sel/ $\mu$ l. Untuk pasien dengan CD4 di atas nilai tersebut keputusan memulai ART harus mempertimbangkan kondisi individu. Regimen kombinasi awal yang direkomendasikan oleh EACS seperti ditampilkan pada tabel 1.<sup>13</sup>

Tidak berbeda dengan rekomendasi EACS, Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) no 87 tahun 2014 juga merekomendasikan pemberian ART jika jumlah CD4  $\leq$ 350 sel/ $\text{mm}^3$  pada pasien terinfeksi HIV.<sup>14</sup> Namun demikian, berdasarkan rekomendasi WHO tahun 2016 semua orang dewasa dengan HIV direkomendasikan untuk dimulai pemberian ART tanpa melihat stadium klinis WHO dan jumlah CD4.<sup>14</sup> Regimen lini pertama yang direkomendasikan berdasarkan Permenkes no 87 tahun 2014 dan *guideline* WHO tahun 2016 ditampilkan pada tabel 2.

### Stroke pada infeksi HIV

Stroke adalah suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada intervensi bedah atau mengakibatkan kematian), yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskular. Definisi ini mencakup stroke akibat infark otak (stroke iskemia), perdarahan intraserebral nontraumatik, perdarahan intraventrikuler, dan beberapa kasus perdarahan subaraknoid.<sup>16</sup>

Insidensi stroke per 1000 orang-tahun adalah 2,12, sedangkan pada pasien dengan infeksi HIV adalah 1,98. Namun demikian, infeksi HIV berhubungan dengan peningkatan kejadian stroke pada pasien dengan umur

Tabel 1. Rekomendasi International Antiviral Society-USA.<sup>13</sup>

A	B	Keterangan
NNRTI EFV RPV	NRTI ABC/3TC atau TDF/FTC	ABC/3TC diformulakan bersama TDF/FTC diformulakan bersama EFV/TDF/FTC diformulakan bersama RPV/TDF/FTC diformulakan bersama
PI/r ATV/r DRV/r	ABC/3TC atau TDF/FTC	ATV/r : 300/100 mg qd DRV/r : 800/100 mg qd
INSTI EVG+COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI diformulakan bersama DTG 50 mg qd
DGT	ABC/3TC atau TDC/FTC	TDF/FTC diformulakan bersama ABC/3TC/DTG diformulakan bersama
RAL	ABC/3TC atau TDF/FTC	RAL : 400 mg bd

Keterangan: Obat dari kolom A harus dikombinasikan dengan obat pada kolom B. /r: ritonavir sebagai penguat; 3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; COBI: cobicistat; DRV: dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabine; INSTI: *integrase strand transfer inhibitors*; NNRTI: *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; NRTI: *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; PI: *protease inhibitors*; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirine; TDF: tenofovir.

Tabel 2. Perbandingan rekomendasi pemberian ART berdasarkan permenkes dan WHO<sup>14,15</sup>

	Permenkes no 87 tahun 2014	WHO (2016)
Indikasi Memulai ART (dewasa)	Inisiasi ART pada orang terinfeksi HIV stadium klinis 3 dan 4, dan atau jika jumlah CD4 $\leq$ 350 sel/ $\text{mm}^3$	Semua orang dewasa dengan HIV tanpa melihat stadium klinis WHO dan pada berapapun jumlah CD4.
	Inisiasi ART tanpa melihat stadium klinis WHO dan berapapun jumlah CD4	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koinfeksi TB<sup>a</sup></li> <li>• Koinfeksi Hepatitis B</li> <li>• Ibu hamil dan menyusui terinfeksi HIV</li> <li>• Orang terinfeksi HIV yang pasangannya HIV negatif (pasangan serodiskordan), untuk mengurangi risikopenularan</li> <li>• LSL, PS, Waria, atau Penasunb</li> <li>• Populasi umum pada daerah dengan epidemi HIV meluas</li> </ul>	
Regimen lini pertama (dewasa)	TDF + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT <sup>c</sup> Alternatif: AZT + 3TC + EFV (atau NVP) TDF + 3TC (atau FTC) + NVP	TDF + 3TC (atau FTC) + DTG Alternatif: TDF + 3TC (atau FTC) + EFV 400 mg/hari

Keterangan: 3TC: lamivudin, AZT: zidovudin, DTG: dolutegravir, EFV: efavirenz, FTC: emtricitabine, KDT: kombinasi dosis tetap, NVP: nevirapine, TDF: tenofovir

Tabel 3. Mekanisme stroke pada infeksi HIV.<sup>1</sup>

Tipe stroke	Efek langsung dari HIV	Efek tidak langsung pada HIV
Iskemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaskulopati terkait HIV</li> <li>- Percepatan aterosklerosis</li> <li>- Kardiomiopati terkait HIV dengan kardioemboli</li> <li>- Hiperkoagulabilitas terkait HIV</li> <li>- Pembentukan aneurisma terkait HIV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infeksi oportunistik</li> <li>- Meningitis tuberkulosa</li> <li>- Vaskulitis terkait <i>Varicella Zoster</i> virus</li> <li>- <i>Meningovascular syphilis</i> → sifilis meningoaskuler</li> <li>- <i>Meningitis cryptococcal</i> → meningitis kriptokokus</li> <li>- Vaskulitis terkait <i>cytomegalovirus</i></li> <li>- <i>Immune reconstitution inflammatory syndrome</i> terkait infeksi oportunistik</li> <li>- Limfoma terkait HIV</li> <li>- Endokarditis bakterial dengan kardioemboli</li> <li>- Endokarditis <i>marantic</i> dengan kardioemboli</li> <li>- Sindrom antifosfolipid</li> <li>- Terkait obat antiretroviral</li> </ul>
Perdarahan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembentukan aneurisma terkait HIV</li> <li>- Vaskulopati terkait HIV</li> <li>- Trombositopenia terkait HIV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aneurisma mikotik sekunder terhadap bakteri</li> <li>- Endokarditis</li> </ul>

<45 tahun (*adjusted hazard ratio*: 1,57).<sup>17</sup> Penelitian kasus kontrol di Amerika Serikat tahun 1990 sampai 1994, era sebelum pemberian HAART, pada pasien usia 19-44 tahun yang mengalami stroke dilaporkan bahwa infeksi HIV berhubungan dengan peningkatan risiko stroke dua kali dengan *Odds Ratio* (OR): 2-3 (95%CI: 1,0–5,3). Risiko terjadinya stroke iskemia lebih tinggi dengan OR: 3-4 (95%CI: 1,1–8,9) dibandingkan stroke perdarahan OR: 1-3 (95%CI: 0,3–6,4).<sup>6</sup> Stroke perdarahan pada HIV sangatlah jarang (1%) dan merupakan salah satu komplikasi akhir dari AIDS dengan tingkat kematian 62,5%.<sup>18</sup> Namun demikian, sebuah studi lain di Inggris melaporkan risiko relatif (RR) untuk stroke iskemia dibandingkan populasi normal adalah 9,1, sedangkan untuk stroke perdarahan adalah 12,7.<sup>19</sup> Dalam era setelah HAART, sebuah studi retrospektif di Denmark melaporkan peningkatan risiko kejadian serebrovaskular pada pasien dengan infeksi HIV dengan rasio tingkat kejadian 1,6, sementara penelitian besar lain di Amerika Serikat tahun 1997-2006 menunjukkan bahwa jumlah pasien dengan infeksi HIV yang masuk rumah sakit dikarenakan stroke meningkat 43%. Apakah peningkatan ini terjadi akibat peningkatan insidensi infeksi HIV, efek HAART terhadap stroke pada pasien HIV, peningkatan insidensi stroke pada individu dengan HIV, ataupun peningkatan *survival* pasien dengan HIV tidak dapat disimpulkan.<sup>6</sup> Menurut sebuah meta analisis, stroke merupakan komplikasi yang cukup sering terjadi pada pasien HIV muda yang diterapi dengan HAART.<sup>20</sup>

Stroke dilaporkan terjadi pada usia yang lebih muda pada individu yang terinfeksi HIV dibandingkan populasi umum, kemungkinan dikarenakan usia muda berisiko tinggi terinfeksi HIV dan adanya percepatan aterosklerosis terkait HIV serta mekanisme independen lain dari faktor risiko stroke konvensional. Usia pasien dengan stroke terkait HIV di negara dengan tingkat

ekonomi rendah dilaporkan lebih muda dibandingkan negara dengan tingkat ekonomi tinggi (33,4 tahun vs 48,4 tahun).<sup>1</sup>

Infeksi HIV dapat secara langsung dan tidak langsung menyebabkan stroke melalui beberapa mekanisme seperti yang dirangkum dalam tabel 2. Infeksi HIV dapat meningkatkan terjadinya aterosklerosis melalui imunodefisiensi, perkembangan inflamasi kronis, *viral load*, dan disfungsi endotel dan juga secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi faktor risiko metabolik.<sup>21</sup> Patogenesis aterosklerosis terkait HIV dimulai dari disfungsi endotel.<sup>1</sup> Walaupun HIV kurang *vasculotropic*, virus dapat mempengaruhi homeostasis dan fungsi endotel pada jalur penting yang dapat menginisiasi serta memperluas atherogenesis. Endotel vaskular secara terus menerus terpapar oleh stimulus seperti sel yang terinfeksi HIV, virus yang bersirkulasi bebas dan protein HIV yang dikeluarkan oleh sel inang yang lisis dan sitokin proinflamasi yang diinduksi virus. Semua faktor ini mempunyai potensi untuk mengaktifkan endotel, merusak dan meningkatkan permeabilitasnya, serta memudahkan invasi leukosit ke dinding pembuluh dan menimbulkan inflamasi kronik.<sup>22</sup>

Endotel terlibat dalam mekanisme homeostatis dasar seperti pemeliharaan permukaan pembuluh darah nontrombosis, regulasi tonus pembuluh darah, dan imunomodulasi. Ketika endotel mengalami kerusakan, respons inflamasi lokal yang terjadi dapat menyebabkan aksi trombotik oklusif dimediasi oleh perekutan leukosit, adhesi dan agregasi platelet, aktivasi pembekuan darah, dan kekacauan fibrinolisis. Kondisi yang berbeda seperti dislipidemia berkontribusi pada perubahan fungsi endotel, dan menunjukkan hubungan utama antara infeksi, peradangan, dan aterosklerosis.<sup>7</sup>

Vaskulopati terkait HIV merupakan istilah yang menggambarkan perubahan arteri terkait infeksi HIV. Hal ini termasuk beberapa abnormalitas dari pembuluh darah



serebral intrakranial atau ekstrakranial yang merupakan akibat langsung maupun tidak langsung dari infeksi HIV. Namun demikian, harus disingkirkan vaskulitis yang terkait infeksi oportunistik dan keterlibatan neoplasma pada pembuluh darah.<sup>6</sup>

Vaskulopati aneurisma dapat berhubungan dengan *leukocytoclastic vasculitis* tanpa kejadian aterosklerosis atau infeksi pada aliran darah maupun dinding aneurisma. Vaskulopati ditegakkan dengan konfirmasi histologis adanya sel-sel inflamasi pada dinding pembuluh darah disertai dengan kerusakan dinding pembuluh. Infeksi HIV secara langsung diduga menjadi penyebab vaskulopati dan telah teridentifikasi adanya antigen dan partikel HIV pada jaringan perivaskular di beberapa pasien. Di sisi lain, penurunan imun dan kerusakan tidak langsung yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yang berasal dari sel T merupakan mekanisme lain yang mungkin terjadi.<sup>1</sup> Infeksi virus yang menetap atau toksisitas akibat protein virus dapat menimbulkan kerusakan vaskular. Alternatif mekanisme tidak langsung dari kerusakan dinding vaskular juga diakibatkan oleh reaksi imunitas yang diaktifkan oleh infeksi HIV, di mana sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$  berperan sebagai mediator penting dalam kerusakan dinding vascular ini.<sup>23</sup>

*Human immunodeficiency virus* dapat menyebabkan miokarditis yang secara bertahap dapat berkembang menjadi kardiomiopati dilatasi. Pelebaran dari ruangan jantung, terutama atrium kiri berpotensi menimbulkan risiko aliran turbulensi dan pembentukan bekuan darah yang akan mengarah pada kejadian stroke emboli. Kardiomiopati dapat merupakan akibat dari miokarditis viral yang lain, seperti *coxsackievirus*, *Epstein-Barr virus* dan sitomegalovirus dan patogen oportunistik yang lain termasuk *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacteria tuberculosis*, dan *Mycobacterium avium complex*.<sup>1</sup>

Endokarditis trombotik nonbakterial dapat terjadi sekitar 3-5% dari pasien AIDS dan sering pada valvula sisi kiri. Patogen penyebab yang menyebabkan endokarditis infeksius sama dengan pada populasi umum kecuali prevalensi yang tinggi dari *Staphylococcus aureus* pada HIV akibat jarum suntik dan patogen oportunistik seperti *candida*, *cryptococcus*, dan *aspergillus* yang biasa menginfeksi valvula sisi kanan. Baik endokarditis noninfeksius maupun infeksius memiliki risiko signifikan untuk berkembang menjadi stroke iskemia.<sup>1</sup> Faktor risiko endokarditis termasuk penundaan pemberian antibiotik, infeksi *Staphylococcus aureus*, vegetasi valvular besar, dan kondisi immunosupresi.<sup>24</sup>

*Human immunodeficiency virus* dapat menyebabkan kondisi prokoagulasi. Beberapa abnormalitas koagulasi yang sering terlihat pada pasien HIV adalah penurunan

level protein S dan peningkatan *anticardiolipin antibodies* (ACA), dan antikoagulan lupus. Sebagai tambahan, protein C dan defisiensi antitrombin III, peningkatan level *P-selectin* dan hiperhomosisteinemia juga berperan pada diatesis protrombosis.<sup>25</sup>

Infeksi HIV berhubungan dengan induksi dari ACA, *antiphospholipid antibodies* dan *antiprothrombin antibodies*. Penelitian pada populasi HIV menunjukkan ACA merupakan faktor risiko trombosis dan stroke, dan beraksi dengan merusak aktivitas dari inhibitor jalur *polypeptide tissue factor*. Namun demikian, ACA sering terdeteksi pada pasien HIV tanpa stroke, sehingga mekanisme ini memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>3</sup>

Beberapa infeksi telah terbukti menyebabkan terjadinya stroke. *Mycobacterium tuberculosis*, *syphilis*, dan virus *varicella zoster* dapat menyebabkan stroke pada pasien tanpa HIV, tetapi penekanan imun yang diakibatkan HIV dapat meningkatkan keparahan dan reaktivasi dari infeksi ini.<sup>6</sup> Presentasi awal dari infeksi oportunistik ini dapat berupa defisit neurologis fokal yang menyerupai stroke. Oleh sebab itu, penegakan diagnosis secara aktif adanya infeksi oportunistik pada pasien HIV yang diduga stroke sangatlah penting, terutama pasien dengan penekanan imun lanjut.<sup>1</sup>

Penyebab langsung dari stroke perdarahan terkait HIV termasuk perdarahan aneurisma dan vaskulopati vaskulitik serta trombositopenia terkait HIV. Aneurisma mikotik akibat endokarditis bakterial dapat menjadi penyebab tidak langsung stroke perdarahan pada individu yang terinfeksi HIV.<sup>1</sup> *Human immunodeficiency virus* dapat secara langsung menginvasi dan merusak endotel serebrovaskular, menyebabkan status inflamasi kronik, serta protein selubung HIV gp120 juga dapat menginduksi ekspresi faktor jaringan, sebuah mediator inflamasi pada sel otot polos yang dapat menyebabkan dilatasi aneurisma dan trombosis.<sup>26</sup> Sebagian besar kasus dilatasi aneurisma pada arteri serebral terjadi pada pasien HIV anak dan dewasa muda, berkembang menjadi aneurisma fusiform atau sakular, sering melibatkan pembuluh darah besar seperti sirkulus Willis dan dapat menyebabkan stroke iskemia dan perdarahan. Patologi yang terjadi adalah fibrosis tunika media, kerusakan atau hilangnya tunika muskularis dan lamina elastik internal, serta hiperplasia tunika intima dengan atau tanpa inflamasi. Penelitian lebih lanjut menunjukkan adanya penipisan dari lapisan arterial media, yang diduga merupakan prekursor arteriopati aneurisma.<sup>3</sup>

*Intracranial mycotic aneurysm* (ICMA) atau aneurisma mikotik intrakranial merupakan komplikasi dari infeksi endokarditis. Aneurisma mikotik dapat dibagi menjadi 4 tipe: embolik, ekstravaskular, kriptogenik, dan kontaminasi langsung akibat trauma dinding arteri.<sup>26</sup>

Prevalensi trombositopenia terkait HIV sekitar 1,5%. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah kerusakan cepat trombosit akibat dari kompleks imun yang bersirkulasi dan kurangnya produksi.<sup>27</sup> Trombositopenia pada HIV pada umumnya multifaktorial. Hal ini disebabkan oleh infeksi HIV secara langsung pada megakariosit yang menyebabkan apoptosis, dismegakariopoesis, produksi abnormal dan disfungsi dari megakariosit dan trombosit, serta kerusakan perifer trombosit diakibatkan reaktivitas silang dari antibodi HIV.<sup>28</sup> *Immune thrombocytopenic purpura* (ITP) sering menjadi penyebab utama trombositopenia pada pasien HIV, dapat dipicu oleh mekanisme imunologis atau infeksi itu sendiri.<sup>28</sup>

### **Pengaruh HAART terhadap kejadian stroke pada infeksi HIV**

Penggunaan HAART dapat menyebabkan kerusakan baik secara langsung maupun tidak langsung. Kerusakan secara langsung pada jaringan pembuluh mengakibatkan peningkatan penanda disfungsi endotel. Kerusakan secara tidak langsung menyebabkan kerusakan pada modifikasi lipid, tetapi relevansinya terhadap penyakit serebrovaskular masih belum jelas.<sup>6</sup>

Penelitian terbaru dari *data collection on adverse events of anti-HIV drugs* (DAD) mengkonfirmasi bahwa pemberian HAART meningkatkan risiko penyakit kardio dan serebrovaskular. Pada suatu penelitian longitudinal yang melibatkan lebih dari 36.145 orang, didapatkan 41 episode stroke terdiagnosis pada 39 pasien: 38 episode stroke merupakan kejadian pertama, yang terdiri dari 18,4% adalah stroke perdarahan dan 76,3% stroke iskemia. Setelah dilakukan kontrol terhadap variabel risiko vaskular yang lain, tingkat insiden kejadian kardio dan serebrovaskular pertama adalah 5,7 per 1000 orang per tahun dan meningkat secara signifikan dengan paparan yang lebih lama dari HAART.<sup>12</sup> Prevalensi resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan diabetes pada pasien HIV meningkat secara signifikan mengikuti pengenalan HAART. Diabetes relatif jarang terjadi, yaitu sekitar 2-5%, sedangkan resistensi insulin lebih sering terjadi dan ditemukan sekitar 50% pasien dengan terapi PI, dibandingkan dengan sekitar 25% pasien dengan terapi nukleosid.<sup>29</sup>

Penggunaan HAART jangka pendek dapat menurunkan risiko stroke iskemia dan *transient ischemic attack* (TIA), walaupun teori ini hanya berdasarkan data dari satu penelitian retrospektif.<sup>6</sup> Penurunan replikasi virus dan *viral load* plasma diinduksi HAART dapat meningkatkan fungsi sel T dan menurunkan disfungsi endotel terkait infeksi HIV. Beberapa penulis melaporkan penurunan konsentrasi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule-1*

(ICAM-1) setelah satu bulan terapi HAART. Hal ini menunjukkan pemulihan aktivasi endotel dimediasi oleh kontrol dari replikasi virus yang didapatkan dari pengobatan antiretroviral yang poten.<sup>12</sup> Akan tetapi, penggunaan jangka panjang dapat mengakibatkan toksisitas terhadap endotel dan peningkatan disfungsi endotel.<sup>6</sup> *Highly active antiretroviral therapy* juga dapat menginduksi aktivasi sel endotel. Penelitian terbaru menunjukkan kadar *P-selectin*, *tissue plasminogen activator* (tPA), dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mendapat terapi antiretroviral berbasis PI atau NNRTI dibandingkan pasien HIV tanpa terapi. Selain itu, terdapat hubungan positif antara kadar lipid dan biomarker endotel.<sup>12</sup> Individu dengan HIV yang mendapat HAART memiliki harapan hidup lebih lama, tetapi dengan perubahan endotel dan metabolik jangka panjang, serta peningkatan risiko stroke.<sup>6</sup>

Disfungsi endotel, penurunan aliran yang dimediasi dilatasi arteri, dan lesi aterosklerosis prematur dilaporkan pada pasien HIV yang mendapatkan HAART. Data baru menyoroti insiden kejadian kejadian kardiovaskular pada populasi tersebut. Baik infeksi HIV maupun HAART meningkatkan risiko aterosklerosis dan manifestasi klinisnya melalui mekanisme inflamasi yang melibatkan sel endotel, baik secara langsung maupun tidak langsung serta disebabkan oleh perubahan lemak.<sup>12</sup>

Sindrom lipodistrofi merupakan istilah yang sering digunakan untuk menerangkan beberapa gangguan morfologi (kehilangan lemak dan penumpukan lemak) dan/atau metabolik (dislipidemia, resistensi insulin, dan hiperglikemia) yang secara luas dilaporkan pada pasien terinfeksi HIV yang mendapat HAART.<sup>12</sup> Lipodistrofi terkait HIV, merupakan efek samping utama dari HAART, dilaporkan terjadi pada 42% pasien HIV yang diterapi dengan HAART yang mengandung PI.<sup>13</sup> Walaupun perubahan morfologi dan metabolisme lemak sering terjadi pada pasien dengan terapi PI, abnormalitas ini kadang-kadang juga berhubungan dengan pemberian NRTI dan NNRTI. Masing-masing terapi tersebut memiliki jalur mekanisme yang berbeda dalam mempengaruhi metabolisme lemak.<sup>12</sup>

*Protease inhibitor* (PI) dapat menyebabkan perubahan ekspresi gen, perubahan diferensiasi, dan penurunan metabolisme lipid. Penelitian juga menunjukkan bahwa PI dapat menyebabkan hilangnya potensial membran mitokondria dan apoptosis, meskipun nelfinavir memiliki efek anti-apoptosis. Apoptosis pada pasien lipodistrofi terkait HIV, tanpa atau dalam pemberian HAART juga mengakibatkan peningkatan level sitokin seperti *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), dan *interferon- $\alpha$* . Domingo *et al.* menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$  mungkin memiliki

peranan pada apoptosis jaringan adiposa subkutaneus pada pasien infeksi HIV dengan terapi HAART.<sup>29</sup>

*Protease inhibitor* diduga dapat menstimulasi lipolisis, menghambat diferensiasi adiposa dan lipogenesis dengan intervensi oleh *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPAR-γ). *Protease inhibitor* menyebabkan penurunan signifikan ekspresi mRNA dari gen yang diregulasi oleh CCAAT/enhancer-binding protein α, seperti *adipokines leptin* dan *adiponectin*, pada jaringan adiposa subkutan. *Protease inhibitor* juga menyebabkan gangguan metabolik tambahan melalui generasi dari *reactive oxygen species*, peningkatan rekrutmen makrofag, dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF-α.<sup>29</sup>

Pasien dengan regimen yang mengandung PI menunjukkan disfungsi endotel, sehingga meningkatkan aterosklerosis. Mekanisme PI mempengaruhi perubahan metabolisme lipid tidak sepenuhnya diketahui, tetapi melibatkan sintesis hepatic TG, perubahan *retinoic acid*, dan protein pembawa LDL-C serta perubahan sensitivitas insulin yang dimediasi GLUT-4.<sup>30</sup>

Toksitas mitokondria ditemukan pada pasien infeksi HIV dan terutama berhubungan dengan terapi NRTI juga memiliki peranan penting terhadap munculnya dislipidemia yang diinduksi HAART. Analog nukleosid akan menyebabkan pengurangan DNA mitokondria dan disfungsi rantai respirasi dengan menghambat *mitochondrial DNA polimerase*, mengarah kepada beberapa abnormalitas pada tipe sel yang berbeda, termasuk adiposit. Di hepar, peningkatan pengambilan kembali akan meningkatkan sintesis trigliserida dan apolipoprotein B, menurunkan pemecahan apolipoprotein B, dan peningkatan produksi VLDL, serta berkontribusi terhadap terjadinya hipertrigliseridemia. Hal ini disebut sebagai model *systemic steatosis*.<sup>12</sup>

Perubahan metabolisme glukosa sering terjadi pada infeksi HIV yang mendapat terapi agen antiretroviral, serta dapat menyebabkan resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, dan diabetes melitus.<sup>12</sup> Mekanisme patogenesis yang bertanggung jawab terhadap resistensi insulin terkait HAART menyerupai patogenesis diabetes melitus tipe 2, sangat mirip dengan gangguan homeostasis glukosa yang terjadi pada sindrom lipodistrofi. Penurunan ikatan insulin pada reseptornya, perubahan jalur intraseluler, dan penurunan pengambilan kembali glukosa seluler mungkin terlibat. Hal ini mengarah pada penurunan awal terhadap sensitivitas insulin dan status hiperinsulinemia dengan toleransi glukosa normal. Berikutnya, ketidakmampuan sel β pankreas mempertahankan peningkatan sekresi insulin mengakibatkan status hipoinsulinemia dengan hiperglikemia dan hiperlipidemia.<sup>12</sup>

Kemungkinan mekanisme resistensi insulin adalah toksitas mitokondria dan hambatan pada glukosa transporter GLUT-4.<sup>30</sup> *Protease inhibitor* (termasuk indinavir, amprenavir, nelfinavir, dan ritonavir) dapat menginduksi resistensi insulin secara *in vitro* dengan menurunkan transpor glukosa yang dimediasi glukosa transporter GLUT-4, tanpa mempengaruhi sinyal *postreceptor* insulin.<sup>12</sup> Penggunaan NRTI berkontribusi pada resistensi insulin dengan menyebabkan toksitas mitokondria dalam sel adiposa dengan karakteristik perubahan abnormal proliferasi, morfologi dan kandungan DNA mitokondria. Perubahan ini mengakibatkan efek kerusakan terhadap jaringan sensitif insulin melalui disfungsi fosforilasi oksidatif dan akumulasi lemak berlebihan pada hepar dan otot.<sup>12</sup>

Prevalensi hipertensi pada sebuah penelitian kohort tentang risiko kardiovaskular pada pasien HIV menunjukkan perbedaan yang signifikan antara pasien dengan HAART dibanding tanpa terapi HAART (25,4% vs 15,1%; RR: 1,91;  $p < 0,001$ ).<sup>31</sup> Penemuan dari *Multicenter AIDS Cohort Study* menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara durasi terapi HAART dengan tekanan darah. Pemberian HAART jangka panjang (2-5 tahun) secara independen berhubungan dengan berkembangnya hipertensi.<sup>32</sup> Adipositas sentral dan obesitas diketahui sebagai faktor utama peningkatan risiko hipertensi. Fungsi abnormal pada ginjal dengan obesitas akan menyebabkan reabsorpsi natrium ginjal berlebihan dan akan meningkatkan tekanan darah dengan peningkatan produksi angiotensin II dan aldosteron oleh aktivasi simpatik dan pelepasan molekul oleh sel lemak yang hipertrofi.<sup>33</sup> Dengan efektifnya terapi HIV pasien akan memiliki harapan hidup yang lebih lama sehingga insiden hipertensi meningkat dengan usia. Komponen elastisitas dan aktivitas vasomotor berubah akibat proses inflamasi endotel, menyebabkan ketidakseimbangan antara molekul vasodilator dan vasokonstriktor. Kerusakan signifikan pada fungsi endotel lebih berat pada pasien dengan *viral load* lebih tinggi dan penggunaan obat intravena.<sup>30</sup>

Pengobatan HIV lini pertama berdasarkan Permenkes no 87 tahun 2014 adalah 2 NRTI + 1 NNRTI, sedangkan untuk lini kedua 2 NRTI + 1 PI. Di sisi lain, pengobatan lini pertama rekomendasi dari WHO adalah 2 NRTI + 1 integrase inhibitor atau 1 NNRTI, sedangkan untuk lini kedua adalah 2 NRTI + 1 PI.<sup>14,15</sup> Berdasarkan tabel 4, PI memiliki efek samping serebrovaskular yang lebih besar dibandingkan kedua ART lain. Oleh karena itu, pemberian ART lini kedua baik sesuai Permenkes maupun WHO memiliki risiko serebrovaskular lebih tinggi dibandingkan ART lini pertama.

### Penilaian risiko vaskular pada HIV

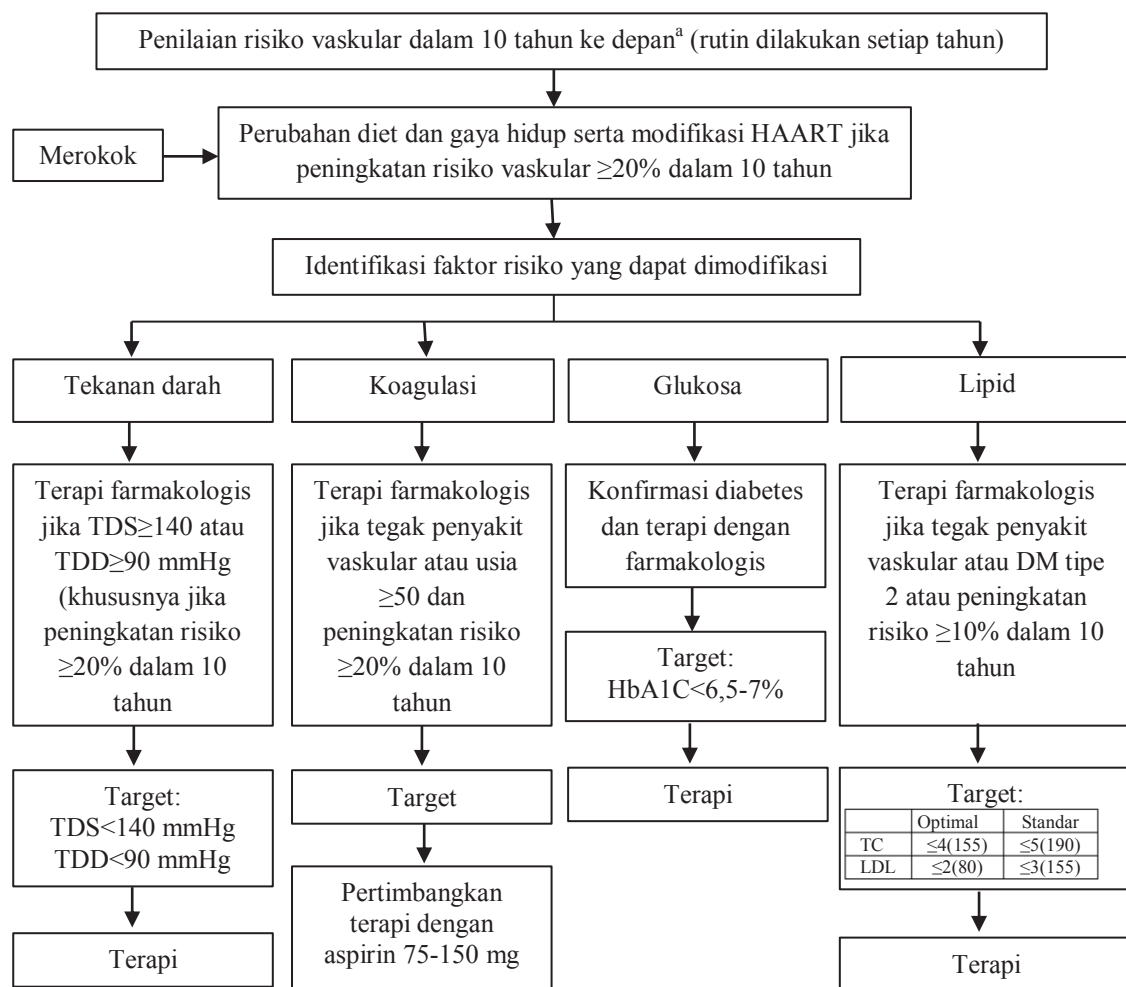
Pasien infeksi HIV mempunyai risiko vaskular lebih tinggi khususnya pada pasien yang mendapat terapi PI.<sup>34</sup>



Tabel 4. Perbandingan efek samping serebrovaskular *antiretroviral therapy*<sup>14,15</sup>

Efek samping	Jenis ART					
	NRTI		NNRTI		PI	
	pengaruh	mekanisme	pengaruh	mekanisme	pengaruh	mekanisme
Resistensi insulin	↑ <sup>12</sup>	toksisitas mitokondria sel adiposa <sup>12</sup>			↑↑ <sup>29</sup>	inhibisi GLUT-4 <sup>30</sup>
Kadar tPA, PAI-1			↑ <sup>12</sup>		↑ <sup>12</sup>	
Sindrom lipodistrofi	↑ <sup>12</sup>		↑ <sup>12</sup>		↑↑ <sup>12</sup>	
Dislipidemia	↑ <sup>12</sup>	disfungsi rantai respirasi <sup>12</sup>				
Aterosklerosis					↑ <sup>40</sup>	disfungsi endotel <sup>40</sup> , ROS <sup>29</sup>

Keterangan: ART: *antiretroviral therapy*, GLUT-4: *glucose transporter-4*, NNRTI: *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI: *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*, PI: *protease inhibitor*, ROS: *reactive oxygen species*, tPA: *tissue plasminogen activator*.



Gambar 1. Penilaian risiko vaskular pada pasien HIV yang mendapat HAART berdasar pedoman EACS 2014.<sup>13</sup>

Keterangan: <sup>a</sup>dapat menggunakan *Framingham Risk Score*, DM: diabetes melitus, EACS: European AIDS Clinical Society, HAART: *highly active antiretroviral therapy*, HbA1C: Hemoglobin A1c, LDL: *low density lipoprotein*, TC: *total cholesterol*, TDD: tekanan darah diastolik, TDS: tekanan darah sistolik

Oleh karena itu, risiko vaskular harus dinilai dan dimonitor untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi dan memberikan pencegahan terhadap faktor risiko tersebut.<sup>13</sup>

Penilaian risiko vaskular dilakukan rutin setiap tahun. Berdasarkan pedoman EACS dapat digunakan

*Framingham Risk Score* untuk menilai risiko vaskular pasien dalam 10 tahun ke depan. Parameter *Framingham Risk Score* meliputi umur, jenis kelamin, status merokok, kadar kolesterol total, kadar kolesterol HDL, tekanan darah sistolik, dan penggunaan obat antihipertensi.<sup>13</sup>



European AIDS Clinical Society mempublikasikan rekomendasi untuk tatalaksana dislipidemia, diabetes, dan hipertensi pada pasien HIV. Intervensi gaya hidup dan pemberian terapi untuk menurunkan risiko kardiovaskular direkomendasikan pada pasien dengan terapi HAART. Pengaturan diet, penurunan berat badan, berhenti merokok dan olah raga harus diterapkan pada pasien dengan risiko tinggi. Lima *et al.*<sup>35</sup> menganalisis efek dari program pencegahan (nonfarmakologis dan jika dibutuhkan terapi farmakologis) terhadap risiko kardiovaskular pada pasien HIV. Setelah evaluasi 6 bulan didapatkan perubahan yang signifikan pada kadar trigliserida, kolesterol total, LDL, dan penurunan signifikan jumlah individu yang memiliki risiko kardiovaskular tinggi.<sup>13</sup>

## RINGKASAN

Infeksi HIV dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke dengan beberapa mekanisme. Mekanisme langsung meliputi peradangan kronis yang berhubungan dengan aterosklerosis, hiperkoagulasi dan vaskulopati. Sementara itu, mekanisme tidak langsung adalah infeksi oportunistik terkait HIV dan efek penggunaan HAART.

Pasien dengan infeksi HIV mengalami perubahan fungsional dan struktural yang menyerupai temuan pada penyakit vaskular aterosklerosis. Efek metabolik dapat terjadi baik dari infeksi HIV itu sendiri maupun pemberian HAART. Penggunaan HAART 6 bulan setelah dimulainya terapi meningkatkan risiko terjadinya stroke dibanding pasien HIV tanpa terapi.

Pencegahan terjadinya risiko vaskular terutama pada pasien HIV dengan terapi HAART harus selalu diedukasikan kepada pasien. Edukasi meliputi pola hidup sehat dengan pengaturan diet, penurunan berat badan, berhenti merokok, dan olah raga. Penilaian berkala faktor risiko vaskular harus dilakukan minimal setahun sekali, direkomendasikan untuk 6 bulan pertama setelah dimulai pemberian HAART.

## DAFTAR PUSTAKA

- Benjamin L, Khoo S. HIV infection and stroke. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;152(3):187–200.
- Arvind G, Evangelyne S, Limanukshi A, Bhagyabati Devi S, Jatishwor Singh W. Human immunodeficiency virus - Associated stroke: An aetiopathogenesis study. *Journal of Association of Physicians of India*. 2013;61:793–797.
- Singer EJ, Valdes Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. HIV stroke risk: Evidence and implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2013;4(2):61–70.
- Nogueira Pinto A. AIDS/HIV infection and cerebrovascular disease. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*. 2005;5(1):40–46.
- Connor M. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007;78(12):1291.
- Benjamin LA, Bryer A, Emsley HCA, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: Current perspectives and future directions. *The Lancet Neurology*. 2012;11(10):878–890.
- Donati KDG, Rabagliati R, Iacoviello L, Cauda R. Review HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules : current perspectives. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(4):213–222.
- Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*. 2011;76(5):444–450.
- Vigorito M, Connaghan KP, Chang SL. The HIV-1 transgenic rat model of neuroHIV. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;48:336–349.
- Fauci AS. HIV and AIDS: 20 Years of science. *Nature Medicine*. 2003;9(7):839–843.
- Gupta S. Antiviral Therapy. Dalam: Paul RH, Sacktor NC, Valcour V, Tashima KT, penyunting. *HIV and the Brain: new challenges in the modern era*. Vol. 15. New York: Humana Press; 2010.
- Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *Journal of Infection*. 2008;57(1):16–32.
- Amado Costa L, Almeida AG. Cardiovascular disease associated with human immunodeficiency virus: A review. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2015;34(7–8):479–491.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 87 tahun 2014 tentang pedoman pengobatan antiretroviral. Kementerian Kesehatan RI; 2014.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. World Health Organization; 2016.
- Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*. 2014;384(9939):258–271.
- Lin HL, Muo CH, Lin CY, Chen HJ, Chen PC. Incidence of stroke in patients with HIV infection: A population-based study in Taiwan. *PloS one*. 2019;14(5):e0217147.
- Alomari AI, Jiarakongmun P, Dejthevaporn C, Pongpech S. Multiple symptomatic cerebral arteriovenous malformations in a patient with HIV. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(6):1273–1274.
- Venkat A, Piontkowsky DM, Cooney RR, Srivastava AK, Soares GA, Heidelberger CP. Care of the HIV-Positive Patient in the emergency department in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Emergency Medicine*. 2008;52(3):274–285.
- D'Ascenzo F, Quadri G, Cerrato E, Calcagno A, Omedè P, Marra WG, *et al.* A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16(12):839–843.
- Palios J, Kadoglou NPE, Lampropoulos S. The pathophysiology of HIV-/HAART-related metabolic syndrome leading to cardiovascular disorders: The emerging role of adipokines. *Experimental Diabetes Research*. 2011;2012.
- Hegde SS, Ismail M, Kulamarva Rama S, Abhishek H. Recurrent stroke as the first manifestation in a patient infected with HIV case report. *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2012;4(4):4–6.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Escout L, Teicher E, Wyplosz B, Couzigou C, *et al.* HIV-associated vascular diseases: Structural

- and functional changes, clinical implications. *International Journal of Cardiology*. 2009;133(3):293–306.
24. Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(9):869–880.
  25. Mavroudis CA, Majumder B, Loizides S, Christophides T, Johnson M, Rakhit RD. Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(4):1147–1153.
  26. Piantino JA, Goldenberg FD, Pytel P, Wagner-weiner L, Ansari SA. Pediatric Neurology Progressive Intracranial Fusiform Aneurysms and T-Cell Immunodeficiency. *Pediatric Neurology*. 2013;48(2):130–134.
  27. Khorvash F, Naeini AE, Behjati M, Jalali M. HIV associated thrombocytopenia, misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *Cases Journal*. 2009;2(10):1–3.
  28. Babina S, Kumar TJ, Roy M, Konjenbam R. Thrombocytopenia in HIV/AIDS. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14(11):9–11.
  29. Domingo P, Vidal F, Domingo JC, Veloso S, Sambeat MA, Torres F, *et al*. Tumour necrosis alpha in fat redistribution syndromes associated with combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients: potential role in subcutaneous adipocyte apoptosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;35(12):771-780.
  30. Florescu D, Kotler DP. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in HIV-infected patients. *Antiviral Therapy*. 2007;12(2):149–162.
  31. Ballocca F, Gili S, Ascenzo FD, Grosso W, Cannillo M, Calcagno A, *et al*. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: Lights and shadows in the HAART era. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):565-576.
  32. Antonello VS, Carlos Ferreira Antonello I, Grossmann TK, Tovo CV, Brasil Dal Pupo B, De Quadros Winckler L. Hypertension - An emerging cardiovascular risk factor in HIV infection. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(5):403–407.
  33. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of hypertension in HIV/AIDS patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS ONE*. 2016;11(2):1–11.
  34. Hejazi N, Huang MS, Lin KG, Choong LCK. Hypertension among HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Malaysia. *Global Journal of Health Science*. 2014;6(2):58–71.
  35. Lima EMO, Gualandro DM, Yu PC, Giuliano I de CB, Marques AC, Calderaro D, *et al*. Cardiovascular prevention in HIV patients: Results from a successful intervention program. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):229–232.