

UPAYA PENGOBATAN AIDS

Oleh : Dr J Hudyono

Abstract

The effort to eradicate HIV which is far of being solved, give the scientists all over the world a real challenge to find the appropriate treatment or vaccine against this serious and deadful disease. This article review is to discuss the drug treatment actively against HIV, the mechanism of action and some problems resulting of and during the treatment. The new concept and development to discover other drug against AIDS have also been discussed.

Pendahuluan

Sejak diketemukannya kuman HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) sebagai penyebab penyakit AIDS (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*) 13 tahun yang lalu, dunia kedokteran seolah dipacu untuk mengembangkan pengobatan penyakit ini. Sehingga perkembangan menemukan obat-obat serta vaksin anti-AIDS mengalami kemajuan yang sangat pesat.

Dari suatu survei yang diadakan oleh suatu perusahaan riset di Amerika (*America's Pharmaceutical Research Companies*) di tahun 1990, terdapat 71 jenis obat, kombinasi obat serta vaksin yang tengah dikembangkan oleh 41 perusahaan untuk mengobati AIDS dan kelainan-kelainan yang berhubungan dengannya.

Pada tahun 1991, oleh perusahaan riset yang sama telah dilaporkan sebanyak 96 jenis obat dan vaksin yang tengah dikembangkan. Tiga jenis obat di antaranya telah mendapat persetujuan dari Badan Pengawasan Obat dan Makanan (FDA=*Food and Drug Administration*) Amerika untuk dipasarkan, sedang 5 jenis lainnya sedang menunggu persetujuan untuk diluncurkan ke pasaran.

Obat-obatan yang aktif melawan virus AIDS

Senyawa anti-HIV yang pertama kali ditemukan dan digunakan dalam terapi AIDS adalah Suramin pada tahun 1983, namun mengingat besarnya efek toksis yang ditimbulkannya, obat ini tidak lagi digunakan.

¹ Kepala Perpustakaan UKRIDA dan Staf pengajar FK UKRIDA

UPAYA PENGOBATAN AIDS

Pada tanggal 22 Juni 1992 yang lalu, FDA Amerika telah menyetujui penggunaan zalcitabine atau dideoxycytidine (ddC) untuk pengobatan AIDS. Sebelumnya FDA telah menyetujui penggunaan zidofudine (AZT) pada bulan Maret 1987 dan didanosine (ddI) pada tanggal 9 Oktober 1991 yang lalu.

Ketiga obat anti-AIDS tersebut termasuk dalam golongan dideoksinukleosida yang bekerja menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* (RT) yaitu suatu enzim yang sangat vital untuk replikasi virus penyebab AIDS.

Beberapa macam obat yang digolongkan sebagai penghambat enzim *reverse transcriptase* (RT) adalah :

1. HPA 23 (sodium tungstoantimon)
2. Suramin (dulu disebut Germanine)
3. Ribavirin (virazole, antivirus dengan kerja yang kompleks)
4. TIBO (tetrahydroimidazobenzodiazepinone)
5. HEPT (hydroxyethoxymethylphenylthiothymine)
6. Dideoksinukleosida

Dari keenam golongan tersebut di atas, yang banyak dikembangkan dan nampaknya cukup memberikan harapan adalah golongan dideoksinukleosida. Dalam makalah ini pembahasan akan ditekankan terutama pada golongan obat ini.

Beberapa jenis obat golongan dideoksinukleosida adalah sebagai berikut :

- a. dideoxycytidine (ddC)
- b. dideoxyadenosine (ddA)
- c. dideoxyguanosidine (ddGuo)
- d. didehydro-dideoxycytidine (d4C)
- e. dideoxythymidine
- f. azidouridine
- g. azidothymidine = zidovudine (AZT)
- h. dideoxyinosine = didanosine (ddI)

UPAYA PENGOBATAN AIDS

Untuk mengetahui bagaimana cara kerja obat-obat tersebut di atas dalam menghambat pertumbuhan virus HIV, perlu ditinjau terlebih dahulu mengenai siklus hidupnya.

Infeksi HIV dimulai dengan penempelan (*attachment*) HIV pada reseptor CD4 yang berada pada permukaan sel target, yaitu sel limfosit T4. Melalui fusi glikoprotein selubung virus dengan membran sel, HIV masuk ke dalam sel setelah melepaskan selubungnya (*uncoating*).

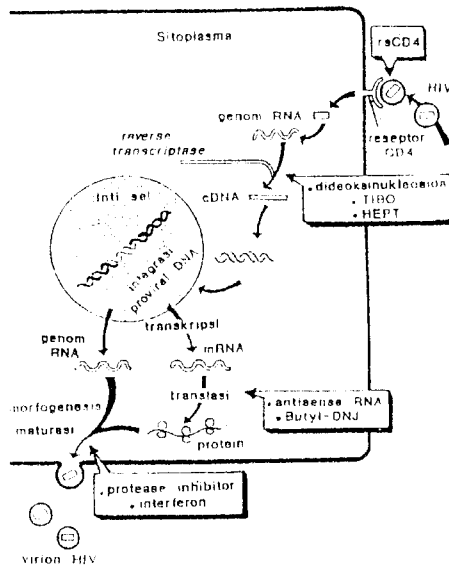
Setelah itu HIV yang merupakan virus RNA ini memanfaatkan enzim *reverse transcriptase* yang dimilikinya, untuk membentuk DNA. Dengan terbentuknya proviral DNA ini, HIV dapat memasukkan materi genetiknya ini ke dalam DNA sel yang terinfeksi.

Langkah berikutnya adalah proses transkripsi dan translasi dengan memaksa sel yang terinfeksi tadi menjadi pabrik pembentukan virus HIV yang baru, yang kemudian akan menginfeksi sel-sel sehat lainnya.

Obat anti-AIDS golongan dideoksinukleosida bekerja dengan cara menghambat kerja enzim *reverse transcriptase* sehingga tidak terbentuk proviral DNA, dengan demikian virus HIV tidak dapat menyisipkan materi genetiknya ke dalam DNA sel target.

Cara penghambatan tersebut adalah dengan bersaing secara kompetitif dengan nukleosida alami, yaitu komponen penyusun pembentukan molekul DNA.

Dalam hal ini *Azidothymidine* misalnya akan berkompetisi dengan *deoxythymidine*, *didanosine* dengan *deoxyinosine* dan *dideoxycytidine* dengan *deoxycytidine*. Kompetisi tersebut bisa terjadi karena rumus kimia antara keduanya sangat mirip. Perbedaannya hanya terletak pada substitusi gugus OH pada cincin ribosa dengan gugus azido (N₃) pada AZT dan dengan gugus hidrogen (H) pada ddI dan ddC. Karena afinitas dideoksinukleosida (AZT, ddI dan ddC) ini pada enzim *reverse transcriptase* lebih kuat daripada nukleosida alami, maka setelah obat ini mengalami fosforilasi, virus HIV akan menggunakan obat tersebut dalam penyusunan rantai DNANYA. Sekali obat ini masuk ke dalam struktur DNA virus, maka enzim *reverse transcriptase* tidak dapat bekerja karena gugus OH pada cincin ribosa, yang merupakan gugus aktif untuk menyambung rangkai basa-basa DNA berikutnya telah tersubstitusi, sehingga pembentukan rantai DNA virus tersebut tidak sempurna. Akibatnya siklus replikasi virus akan terputus (lihat gambar).



Gambar 1. Siklus replikasi HIV, dan site of action beberapa obat anti HIV.

Beberapa masalah dengan dideoksinukleosida

Walaupun obat-obat tersebut di atas berdasarkan hasil penelitian terbukti menghambat pertumbuhan virus HIV dan memperbaiki fungsi imunitas penderita AIDS, serta dapat memperpanjang masa hidup penderita AIDS, akan tetapi bukan berarti telah ditemukan obat anti-AIDS yang ideal. Berdasarkan observasi klinis yang dilakukan, ternyata penggunaan obat golongan dideoksinukleosida ini menimbulkan efek samping yang sangat merugikan.

AZT dapat menimbulkan sakit kepala, anemia, neutropenia dan trombositopenia berat, sedangkan ddI dan ddC menyebabkan pankreatitis dan neuropati perifer. Pada pengobatan jangka panjang beberapa peneliti menemukan beberapa isolat virus HIV yang resisten terhadap AZT dan ddI. Bahkan Joseph E. Fitzgibbon, dkk, dalam penelitiannya yang dipublikasikan dalam majalah *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Januari 1992, telah menemukan mutan virus HIV yang resisten terhadap ddC, setelah pemberian ddC selama 80 minggu. Di samping itu karena dideoksinukleosida bekerja dengan menghambat virus HIV yang sedang aktif bereplikasi, maka obat ini tidak bermanfaat untuk virus HIV yang dalam keadaan laten.

UPAYA PENGOBATAN AIDS

bereplikasi, maka obat ini tidak bermanfaat untuk virus HIV yang dalam keadaan laten.

Masih cukup banyak pertanyaan yang belum terjawab sehubungan dengan pemakaian obat-obat tersebut di atas, antara lain berapa dosis minimum yang efektif, sampai berapa lama pemberian dapat dilakukan, apakah terus-menerus bisa diberikan, bagaimana dengan efek toksik dari pemberian kumulatif dalam jangka panjang, dan apakah obat tersebut dapat dipakai untuk terapi preventif belum sepenuhnya diketahui.

Konsep baru dalam pengobatan Aids

Pada tahun 1989, Dr JS.Cohen dan Dr Sam Broder dari *Georgetown University Medical School, Maryland, Amerika Serikat*, memperkenalkan metode baru dalam menangani AIDS. Metode ini mereka sebut dengan Metode Antisense Oligonukleosida yang merupakan pengembangan dari konsep antisense mRNA yang telah lama dikenal di dalam biokimia pembentukan protein sel.

Seperti telah dikemukakan di atas, *azidothymidine (AZT)* menekan pertumbuhan HIV dengan cara menghambat terjadinya replikasi retrovirus. Namun dilaporkan bahwa penggunaan AZT mempunyai efek samping yang sangat besar seperti telah dikemukakan di atas. Efek samping yang timbul ini kemungkinan disebabkan karena ikut rusaknya sel induk yang tidak terinfeksi HIV akibat pemberian AZT.

Mengingat besarnya efek samping yang ditimbulkan akibat pemakaian AZT ini, maka penggunaan AZT sering kali dikombinasi baik dengan ddC, ddA, ddGuo ataupun dengan d4C untuk mengurangi besarnya efek samping yang timbul. Berbeda dengan AZT, pengeblokan pembentukan DNA retrovirus HIV dengan antisense oligonukleosida didasarkan pada selektivitasnya dalam berikatan dengan molekul protein retrovirus. Keadaan ini sangat bergantung pada kecermatan oligo untuk membedakan antara molekul protein retrovirus dengan molekul sel dari hospes (tubuh).

Dengan adanya selektivitas yang tinggi ini, risiko terjadinya kesalahan pengikatan sebagaimana ditunjukkan oleh AZT dan senyawa anti-HIV lainnya menjadi sangat kecil. Kecermatan pengikatan oleh oligonukleosida ini disebabkan adanya gugus S-oligo yang berikatan secara spesifik dengan mRNA retrovirus HIV.

Akibat adanya pengikatan ini mengakibatkan terjadinya penghambatan replikasi HIV. Di samping itu, adanya gugus fosfodiester pada rantai penghubung

oligonukleosida diketahui menghambat transkripsi virus HIV dan pembentukan polimer DNA retrovirus.

Dengan adanya penghambatan dalam proses replikasi dan transkripsi ini mengakibatkan terganggunya siklus kehidupan retrovirus di dalam sel tubuh hospes yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian retrovirus HIV di dalam tubuh pasien.

Usaha pengembangan

Walaupun diketahui bahwa metode ini sangat selektif dan potensial untuk melawan infeksi virus HIV namun ada beberapa faktor yang mempengaruhi dalam usaha pengembangan metode antisense oligonukleosida. Faktor yang utama adalah sulitnya mendapatkan senyawa oligonukleosida yang benar-benar selektif dalam memblokir rantai pembentukan DNA retrovirus.

Sebagaimana telah diuraikan di atas bahwa ikatan antara protein retrovirus dengan reseptor sel induk (ikatan gp 120 dan CD4) merupakan ikatan yang sangat spesifik. Untuk itu diperlukan senyawa yang benar-benar mampu membedakan protein retrovirus dengan protein dari reseptor. Untuk mengatasi hal ini dapat dilakukan dengan cara menambahkan gugus acridine pada senyawa oligonukleosida. Dengan adanya gugus acridine pada senyawa oligonukleosida ini akan menambah spesifisitas ikatan antara oligo dengan protein retrovirus HIV.

Di samping itu Dr.Cohen dan Dr.Sam Broder juga mengadakan modifikasi struktur kimia dari oligo untuk menambah spesifisitas ikatannya dengan molekul protein retrovirus HIV.

Namun tentu saja perubahan struktur kimia ini akan mengubah transformasi molekul menjadi kurang aktif. Faktor yang kedua adalah terjadinya degenerasi retrovirus HIV yang berlangsung sangat cepat, sementara oligonukleosida sebagaimana senyawa-senyawa oligo lainnya sangat sukar menembus membran sel, akibatnya absorpsi oleh sel sangat lama. Hal ini bisa mempengaruhi keefektifan senyawa ini sampai di sel sasaran. Untuk mengatasi hal ini dapat dilakukan dengan cara mengganti gugus fosfodiester pada oligo dengan gugus methylphosphonate, phosphorothioate ataupun dengan gugus phosphoramidate sehingga kelarutannya dalam membran sel semakin efektif. Di samping meningkatkan kelarutannya dalam sel membran, penggantian gugus fosfodiester inipun mampu meningkatkan potensi oligonukleosida dalam menghambat replikasi retrovirus HIV, dengan demikian potensi antisense oligonukleosida dalam melawan virus HIV semakin besar.

UPAYA PENGOBATAN AIDS

Dari data yang dilaporkan oleh *National Cancer Institute* menyebutkan bahwa dengan kadar di dalam sel sebesar 10 uM, antisense oligonukleosida mampu menurunkan aktivitas retrovirus HIV sampai 100%. Sementara AZT dengan kadar yang sama, hanya mampu menurunkan aktivitas retrovirus HIV sebesar 68% dengan melihat data-data klinis dan keunggulan-keunggulan lainnya.

Agaknya metode pendekatan antisense oligonukleosida ini akan merupakan metode yang akan dikembangkan oleh para ahli untuk mendapatkan senyawa anti-HIV yang benar-benar potensial untuk melawan penyakit AIDS yang merupakan wabah dunia ini.

Obat anti AIDS lainnya

Pendekatan lain yang ditempuh dalam usaha menghambat pertumbuhan virus HIV adalah dengan memutus tahap-tahap akhir siklus replikasinya.

Beberapa komponen kimia telah diketahui dapat mempengaruhi proses morfogenesis dan maturasi dari virion HIV. Di antaranya adalah zat yang dapat menghambat enzim protease. Zat kimia yang disebut protease inhibitor ini mempunyai struktur yang mirip dengan substrat alami yang diperlukan oleh HIV dalam proses maturasinya. Dengan dihambatnya kerja enzim protease, maka terhambat pula pembentukan virion HIV.

Di samping itu, proses glikosilasi untuk pembentukan glikoprotein selubung virus HIV juga menjadi sasaran untuk memutuskan siklus replikasinya. N-butyldeoxycytidine (N-butyl-DNJ) telah diketahui dapat menghambat glikosilasi dari glikoprotein selubung HIV (gp 120), sehingga mempengaruhi kemampuan HIV untuk menempel pada reseptor CD4 yang ada pada permukaan sel target.

Interferon juga banyak dilaporkan memiliki efek antivirus yaitu dengan mempengaruhi aspek-aspek multiplikasi virus :

- penetrasi virus dan pelepasan selubung
- transkripsi gen virus
- translasi RNA virus
- perakitan dan pelepasan virus.

UPAYA PENGOBATAN AIDS

Selain itu interferon dilaporkan mengaktifkan enzim intraseluler dengan meningkatkan produksi oligonukleosida, mengaktifkan ribonuklease serta menghancurkan mRNA sel yang terinfeksi.

Interferon juga memiliki efek imunomodulasi dengan antara lain memperjelas ekspresi HLA pada membran sel yang terinfeksi virus, memperbesar aktivitas sel NK (*natural killer*) dan lain sebagainya.

Penutup

Berbagai penelitian untuk mencari dan mendapatkan obat anti HIV yang efektif masih terus dilakukan. Termasuk percobaan untuk mengkombinasikan obat-obat anti HIV yang telah diketahui.

Akan tetapi sampai saat ini, belum ditemukan obat antivirus HIV yang benar-benar memuaskan.

Kepustakaan

1. Bambang Priyambodo; Konsep BAru Dalam Pengobatan AIDS: Kompas Kamis 30 Juli 1992
2. Maksum Radji; Cara Dideoksinukleosida menghambat Pertumbuhan Virus AIDS; Kompas, Kamis 30 Juli 1992.
3. AIDS Medicines; America's Pharmaceutical Research Companies 1990.
4. AIDS Medicines; America's Pharmaceutical Research Companies 1991.