

# HIV pada Geriatri

## *HIV in Geriatrics*

Nur Ainun<sup>1</sup>, Evy Yuniastuti<sup>2</sup>, Arya Govinda Roosheroe<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Alergi dan Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Evy Yuniastuti. Divisi Alergi dan Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: evy.yuniastuti@gmail.com

### ABSTRAK

Jumlah pasien HIV yang berusia lanjut semakin bertambah dikarenakan angka kesintasan pasien yang meningkat dan infeksi HIV pada pasien usia lanjut. Populasi pasien tersebut membutuhkan penatalaksanaan tersendiri dikarenakan terdapat sejumlah komorbid baik yang berhubungan dengan HIV maupun tidak, polifarmasi, penurunan kapasitas fungsional dan isu sosial.

**Kata kunci:** geriatri, HIV, komorbid, kronik, penuaan

### ABSTRACT

Through both prolonged survival and late acquisition of the disease, numbers of older adults with HIV are climbing. Along with ageing process is an accumulation of HIV-associated non-AIDS related comorbidities, creating a complex patient group affected by multi-morbidity along with polypharmacy, functional decline and social issues.

**Keywords:** ageing, chronic, comorbidity, geriatrics, HIV

### PENDAHULUAN

Jumlah pasien HIV berusia tua meningkat dari tahun ke tahun. Hal ini selain disebabkan oleh angka kejadian yang meningkat, juga disebabkan oleh terapi antiretroviral yang efektif sehingga angka harapan hidup bertambah. Sejak *highly active anti-retroviral therapy* (HAART) diperkenalkan pada tahun 1996 dan dimulai terapi anti retroviral kombinasi, pasien HIV yang terdiagnosis awal dan mendapat terapi antiretroviral dapat hidup seperti orang normal pada umumnya.<sup>1</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Greene, dkk.<sup>2</sup> ditemukan rentang waktu terpanjang dari pasien terdiagnosis HIV hingga saat penelitian dilakukan mencapai 21 tahun.<sup>2</sup>

Terapi antiretroviral menurunkan efek HIV dan peradangan kronik, namun tidak halnya dengan fungsi imunologis normal. Angka kesintasan pada pasien HIV usia lanjut yang mendapat terapi antiretroviral 30% lebih rendah dibanding populasi muda. Selain itu, kematian lebih cepat terjadi dalam empat tahun pertama semenjak

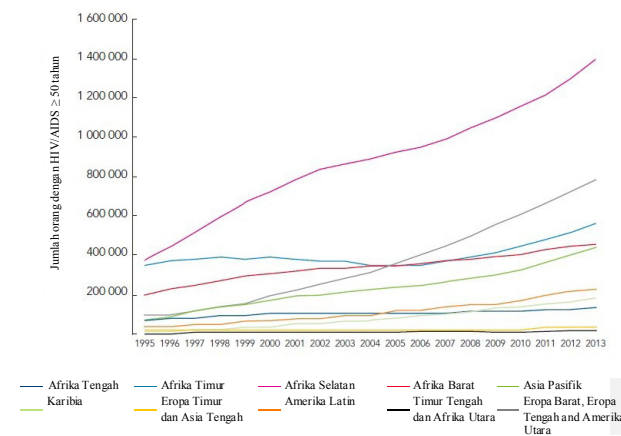
terapi antiretroviral dimulai.<sup>3</sup> Belum diketahui pasti penyebabnya, namun diperkirakan perhatian yang kurang terhadap kepatuhan berobat, interaksi obat dan toksisitas, serta komorbid multipel memiliki pengaruh. Dengan demikian, dibutuhkan pendekatan tersendiri dalam menangani pasien HIV usia lanjut.

### EPIDEMIOLOGI

Pada tahun 2013, pasien HIV yang berusia diatas 50 tahun mencapai 21% dari seluruh populasi HIV di Amerika. Sebanyak 44% dari pasien HIV usia tua tersebut berumur 50-54 tahun. Diperkirakan pada tahun 2015, setengah dari populasi HIV di Amerika akan berusia diatas 50 tahun.<sup>4</sup>

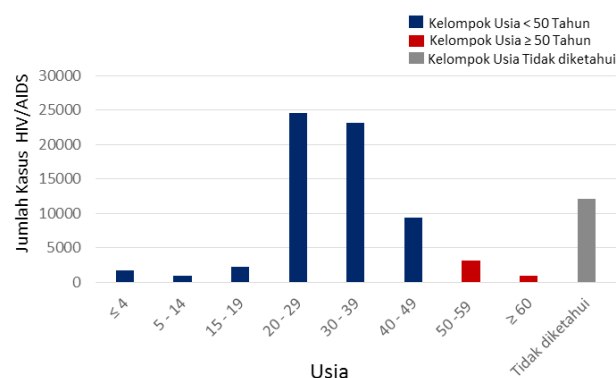
Pada negara-negara berpendapatan menengah ke bawah, jumlah pasien HIV/AIDS yang berusia 50 tahun ke atas semakin meningkat, yaitu mencapai 12 % dari seluruh populasi orang dewasa yang hidup dengan HIV/AIDS di tahun 2013. Sedangkan pada negara-negara berpendapatan tinggi, jumlah pasien HIV/AIDS pada usia

lebih atau sama dengan 50 tahun yaitu sekitar 30% dari total populasi orang dewasa dengan HIV/AIDS.<sup>5</sup>



Gambar 1. Jumlah kasus HIV/AIDS pada geriatri di dunia tahun 1995-2013

Secara kumulatif, jumlah pasien HIV/AIDS di Indonesia hingga Maret 2016 mencapai 78.292 kasus. Jumlah tersebut tersebar pada berbagai kelompok umur. Dari jumlah tersebut, terdapat sebanyak 4.127 kasus pada kelompok umur diatas 50 tahun, yaitu 5,27% dari seluruh populasi HIV di Indonesia.<sup>6</sup>



Gambar 2. Jumlah kasus HIV berdasarkan usia hingga Maret 2016 di Indonesia<sup>6</sup>

Keterangan: Data ini termasuk data dari Provinsi DKI Jakarta dan Papua dengan jumlah kasus HIV/AIDS yang tidak bisa dikategorikan secara kelompok usia, sehingga dimasukkan ke dalam kategori usia yang tidak diketahui.<sup>6</sup>

## PENGARUH HIV TERHADAP PROSES PENUAAN

Dalam konteks HIV, batas usia pasien dinyatakan sebagai pasien usia lanjut adalah 50 tahun.<sup>7</sup> Pada pasien tersebut, secara klinis dapat dijumpai sindroma geriatri seperti multi-morbiditas, *frailty* dan polifarmasi.<sup>8</sup> Baik karena proses penuaan yang dipercepat ataupun faktor gaya hidup, tingkat komorbid non-HIV yang terkait dengan HIV meningkat seiring dengan bertambahnya usia, setara jika dibandingkan dengan populasi yang tidak terinfeksi HIV yang berusia 10-15 tahun lebih tua.<sup>8-12</sup>

## PENUAAN SISTEM IMUN (*IMMUNOSENESCENCE*)

Pada proses menua, terjadi perubahan pada berbagai sistem organ dalam tubuh, tidak terkecuali sistem imun. Perubahan yang terjadi berupa berkurangnya imunitas yang dimediasi sel, rendahnya afinitas produksi antibodi, meningkatnya autoantibodi, berkurangnya respons terhadap vaksinasi, berkurangnya reaksi hipersensitivitas tipe lambat, terganggunya fungsi makrofag, atrofi timus dan meningkatnya sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor* alpha (TNFα) dalam sirkulasi. Selain itu, terjadi pula perubahan lain berupa berkurangnya produksi sel B oleh sumsum tulang, menurunnya jumlah dan fungsi *hematopoietic stem cells*, berkurangnya jumlah sel T naif dalam sirkulasi, meningkatnya frekuensi sel T CD28 dengan potensi proliferasi rendah dan menurunnya rasio CD4+/CD8+.<sup>13, 14</sup> Diantara perubahan tersebut, yang paling terlihat adalah perubahan pada sel T.<sup>14</sup>

Perubahan sistem imun yang terkait dengan penuaan disebut juga *immunosenescence* yang memiliki pengaruh terhadap morbiditas dan mortalitas seorang pasien. Respons sel T yang optimal ditandai oleh ekspansi klonal dan generasi respons efektor. Inisiasi respons sel T membutuhkan interaksi antara antigen dengan reseptor sel T dan setidaknya satu reseptor kostimulan yang poten. Salah satu molekul kostimulan terpenting yaitu CD28 yang akan diregulasi bersamaan dengan diferensiasi sel memori menjadi sel efektor. Pada akhirnya, sel-sel CD28 mempunyai telomer yang lebih pendek dan mempunyai kemampuan proliferasi yang lebih rendah.<sup>14</sup>

Beberapa dari sel tersebut akan mengalami kematian, namun beberapa menjadi resisten terhadap apoptosis dan berusia panjang. Sel-sel yang mengalami *senescent* ini bersifat proinflamasi sehingga mempunyai fungsi efektor. Akan tetapi, ekspansi dari sel-sel tersebut berakibat pada meningkatnya inflamasi sistemik yang merugikan. Dengan adanya paparan antigen kronis dan inflamasi, sel CD28 secara bertahap melakukan ekspansi. Hal tersebut juga dapat ditemukan pada infeksi virus kronik.<sup>14</sup>

## INFEKSI HIV DAN *IMMUNOSENESCENCE*

HIV diketahui mempunyai pengaruh terhadap proses penuaan. Pada berbagai aspek, dapat dilihat bahwa HIV mempunyai pengaruh yang sama terhadap sistem imun jika dibandingkan dengan proses penuaan alami. Pada kedua hal tersebut dapat dijumpai penurunan sel B dan sel T, involusi timus dan pemendekan telomer. Pada pasien HIV yang terkontrol dengan terapi antiretrovirus (ARV) juga dijumpai keadaan inflamasi kronis yang secara

teori dapat mempercepat proses penuaan.<sup>15,16</sup> Selain itu, pada pasien HIV yang belum mendapat terapi ARV, serta pada pasien HIV usia lanjut dijumpai hal-hal sebagai berikut: 1) ekspresi limfosit T dan *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A); 2) akumulasi sel T CD28-CD8+; 3) berkurangnya generasi sel T naif; 4) sel T *repertoire* yang rendah; 5) rasio CD4+/CD8+ yang rendah; 6) ekspansi efektor sel T CD28; 7) kurangnya respons terhadap vaksin; dan 8) berlangsungnya aktivasi sistem imun yang terjadi terus menerus.<sup>8,14</sup> Sampai saat ini masih diteliti mengenai sejauh mana terapi ARV dapat memperbaiki perubahan-perubahan tersebut, terutama pada sel T.

Perubahan sel T yang dikaitkan dengan *immunosenescence* berupa disfungsi timus, aktivasi sel T, serta menurunnya kemampuan regenerasi sel T. Hal tersebut banyak dijumpai pada pasien HIV dengan respons sel CD4+ yang rendah, walaupun sudah dalam terapi ARV dan merupakan prediktor terjadinya morbiditas non-AIDS. Temuan tersebut menunjukkan bahwa *immunosenescence* menyebabkan imunodefisiensi dan mempercepat onset penyakit.<sup>14</sup>

**Tabel 1 Persamaan perubahan imunologis pasien HIV dan tanpa HIV<sup>14</sup>**

Keluaran	Umur >70 tahun tanpa HIV	HIV tanpa terapi	HIV dengan terapi ARV 5-10 tahun
Rasio CD4+/CD8+ rendah	Ya	Ya	Belum diketahui
Rasio sel T naif/memori rendah	Ya	Ya	Mungkin
Potensi proliferasi sel T rendah	Ya	Ya	Mungkin
Ekspansi sel CD8 spesifik CMV	Ya	Ya	Ya
Ekspansi sel T CD28 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup>	Ya	Ya	Belum diketahui
Ekspansi sel CD57 <sup>+</sup>	Ya	Ya	Belum diketahui
<i>Repertoire</i> set T menurun	Ya	Ya	Mungkin
IL-6 meningkat	Ya	Ya	Mungkin
Aktivasi sel T meningkat	Belum jelas	Ya	Mungkin
Fungsi timus menurun	Ya	Ya	Belum diketahui
IL-2 rendah, IFN- $\gamma$ tinggi (sel CD8 <sup>+</sup> T)	Ya	Ya	Belum diketahui
Respons vaksin menurun	Ya	Ya	Mungkin
Pemendekan telomer	Ya	Ya (CD8)	Kontroversial

Pada pasien HIV yang belum mendapat terapi dijumpai proses inflamasi yang terus menerus tinggi. Hal ini ditandai oleh kadar sitokin inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF $\alpha$  serta aktivasi sistem koagulasi. Dengan terapi ARV, sebagian besar penanda inflamasi tersebut akan menurun. Hal tersebut menunjukkan bahwa replikasi

virus berhubungan dengan respons inflamasi tersebut, baik secara langsung ataupun tidak. Namun, kadar inflamasi yang ditandai oleh IL-6, *C-reactive protein* (CRP), cystatin C dan D-dimer tetap meningkat walaupun terapi antiretroviral yang diberikan sudah adekuat untuk menekan replikasi HIV. Inflamasi yang menetap ini disebabkan oleh berbagai faktor, seperti produksi HIV yang tetap berlangsung, meningkatnya beban ko-patogen seperti CMV dan herpes, translokasi lipopolisakarida melewati mukosa usus yang rusak, berkurangnya jumlah sel T regulator dan sel imunoregulasi lain, serta fibrosis timus dan organ limfoid yang ireversibel.<sup>14</sup>

## ASPEK DIAGNOSIS

Karena epidemiologi HIV di Indonesia umumnya pada pasien usia reproduktif, seringkali HIV tidak dipikirkan sebagai suatu kemungkinan diagnosis pada saat merawat pasien usia lanjut. Hal ini menyebabkan seringkali terdapat keterlambatan penanganan yang seharusnya. Berbagai faktor risiko penularan HIV masih dapat dijumpai pada pasien usia lanjut, misal aktivitas seksual. Harus dipikirkan bahwa aktivitas seksual tetap berlangsung pada pasien usia lanjut, dengan atau tanpa HIV. Seringkali pasien usia lanjut tidak menganggap dirinya sebagai bagian dari populasi berisiko, sehingga menolak dilakukan tes HIV. Aktivitas seksual yang tetap berlangsung pada usia lanjut juga disertai dengan keengganan untuk menggunakan kondom, sehingga edukasi menjadi sangat penting.

Adanya keterlambatan diagnosis mengakibatkan pasien HIV usia lanjut sering dijumpai sudah dalam keadaan immunosupresi berat. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Health Protection Agency* di London tahun 2012, ditemukan bahwa 60% pasien HIV usia lanjut mempunyai hitung limfosit CD4+ awal di bawah 350 pada saat terdiagnosis.<sup>9</sup> Keluaran klinis yang lebih buruk dan angka mortalitas tinggi banyak dijumpai pada pasien yang terlambat didiagnosis, terlebih pada pasien usia lanjut. Faktor yang pertama yaitu kurangnya pengetahuan populasi usia lanjut mengenai HIV/AIDS. Kampanye pencegahan HIV/AIDS seringkali hanya ditujukan kepada populasi target yang berusia muda. Hal ini menyebabkan terjadi kurangnya pengetahuan mengenai kesehatan seksual, HIV dan penyakit menular seksual pada kelompok usia lanjut. Kedua, petugas kesehatan seringkali tidak menyadari risiko HIV pada populasi usia lanjut. Seringkali petugas kesehatan berasumsi bahwa pasien usia lanjut sudah tidak aktif secara seksual. Ketidaknyamanan untuk mendiskusikan kemungkinan diagnosis HIV pada populasi tersebut juga menjadi hambatan deteksi dini HIV pada usia

lanjut. Ketiga, terjadi misdiagnosis yang disebabkan oleh karena gejala-gejala yang ada seringkali dijumpai pada pasien usia lanjut, seperti kelelahan, penurunan berat badan dan perubahan status mental. Faktor keempat yaitu adanya stigma. Pasien usia lanjut dengan HIV lebih rentan mengalami stigma dan diskriminasi dari lingkungannya, sehingga pasien lebih memilih untuk menutupi faktor risiko yang ada pada dirinya dari petugas kesehatan atau keluarga.<sup>17</sup>

Tanpa diberikan terapi ARV, pasien usia lanjut dengan HIV lebih cepat mengalami penurunan hitung limfosit CD4+ dan lebih cepat memasuki stadium AIDS dan kematian jika dibandingkan dengan pasien usia muda.<sup>10</sup> Diberikannya terapi ARV dapat memperbaiki hal tersebut. Pasien HIV usia lanjut dapat memperoleh perlindungan yang serupa dengan pasien usia muda.

### KOMORBID PADA PASIEN HIV USIA LANJUT

Risiko morbiditas non-AIDS lebih tinggi pada pasien HIV jika dibanding dengan populasi seusianya tanpa HIV, walaupun sudah mendapat terapi ARV.<sup>14</sup> Seperti yang telah dibahas sebelumnya, proses inflamasi tetap berjalan walaupun telah mendapat terapi antiretroviral. Selain itu, pengobatan yang diberikan juga memberikan beberapa dampak. Pasien HIV usia lanjut pada umumnya memiliki komorbid sebagai berikut.

#### Penyakit Kardiovaskuler

Angka kejadian kardiovaskuler diketahui lebih tinggi pada populasi HIV dibandingkan dengan populasi non-HIV yang seusia.<sup>18</sup> Pasien HIV seringkali mempunyai faktor risiko tradisional yang lebih besar seperti hipertensi, diabetes dan dislipidemia. Selain faktor tersebut, pengobatan antiretroviral yang diberikan juga mempunyai peran. *Abacavir* dan obat golongan protease inhibitor diketahui mempunyai toksisitas kardiovaskuler.<sup>19</sup> Infeksi HIV sendiri mempunyai peran pada angka kejadian penyakit kardiovaskuler. Penanda terkait HIV seperti hitung limfosit CD4+ nadir, hitung limfosit CD4+ awal dan penanda inflamasi memiliki nilai prediksi risiko penyakit kardiovaskuler.<sup>20</sup>

#### Kanker

Angka kejadian kanker pada pasien HIV juga diketahui lebih tinggi, terutama kanker terkait AIDS seperti kanker serviks, limfoma dan sarkoma Kaposi. Pada koinfeksi hepatitis, kejadian hepatoma juga lebih tinggi. Pada kanker yang tidak terkait HIV seperti melanoma, kanker paru atau kanker kolorektal, tidak dijumpai perbedaan

yang bermakna. Terapi antiretroviral tidak memberikan perbedaan terhadap angka kejadian kanker. Sebuah studi mendapatkan bahwa terdapat hubungan antara derajat imunodefisiensi terhadap angka kejadian kanker.<sup>21</sup>

#### Penyakit Hati, Ginjal dan Tulang

Replikasi virus HIV baik secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan dampak terhadap kerusakan organ-organ tersebut. Tingginya tingkat replikasi virus merupakan determinan terjadinya gangguan ginjal, sedangkan hitung limfosit CD4+ merupakan determinan terjadinya gangguan ginjal atau hati. Pengaruh terapi antiretroviral dalam mengatasi hal tersebut belum diketahui dan sulit untuk ditentukan karena dinilai memiliki efek toksik terhadap organ-organ tersebut.<sup>22</sup>

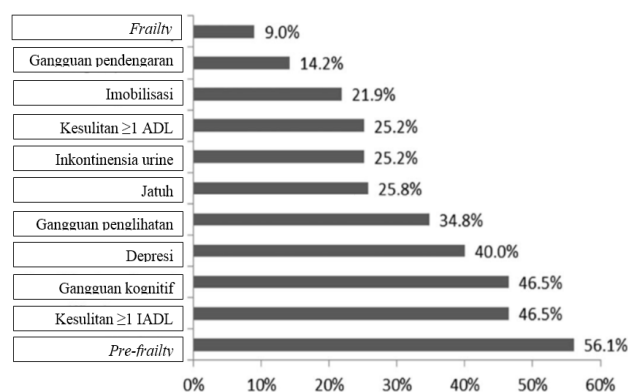
Sebuah studi melaporkan bahwa angka kejadian osteopenia dan osteoporosis tiga kali lebih tinggi pada populasi HIV. Fraktur juga lebih sering dijumpai pada pasien HIV. Hal ini disebabkan oleh inflamasi kronik, toksisitas terapi antiretroviral akibat penggunaan Tenofovir, dan defisiensi vitamin D.<sup>23</sup>

#### Resistensi Insulin dan Sindroma Metabolik

Obesitas visceral diketahui merupakan faktor risiko terkait usia untuk penyakit vaskuler dan demensia. Obesitas visceral juga merupakan sumber dari protein inflamasi yang dapat mempengaruhi proses penuaan maupun keluaran HIV. Infeksi HIV sendiri dan terapinya dapat menyebabkan lipoatrofi di jaringan perifer dan penimbunan lemak sentral. Hal tersebut dapat menyebabkan obesitas sentral yang merupakan prediktor kuat resistensi insulin yang umum dijumpai pada pasien HIV dan merupakan determinan penuaan yang cukup penting.<sup>24</sup>

#### GERIATRIC GIANT PADA PASIEN HIV

*Geriatric giant* lazim dijumpai pada pasien geriatri dengan HIV dan merupakan kondisi multifaktor akibat adanya kerentanan klinis, psikososial dan lingkungan. Berdasarkan studi potong lintang oleh Greene, dkk.<sup>2</sup>, ditemukan bahwa tiga *geriatric giant* terbanyak yang dijumpai pada pasien geriatri dengan HIV adalah *pre-frailty*, kesulitan pada satu atau lebih *Instrumental Activity Daily Living* (IADL) dan gangguan kognitif. Kemudian, setelah dilakukan analisis multivariat terhadap data tersebut, ditemukan bahwa ras selain kulit putih, meningkatnya jumlah komorbid dan limfosit CD4+ nadir yang rendah berhubungan dengan meningkatnya risiko terjadi *geriatric giant*.



Gambar 3. Frekuensi *geriatric giant* pada pasien geriatri dengan HIV2

### Frailty

*Frailty* seringkali disebutkan dalam literatur sebagai bagian dari penuaan pasien HIV. Namun, belum banyak studi yang meneliti mengenai hal tersebut. *Frailty* merupakan keadaan peka terhadap *stressor* eksternal yang menyebabkan pengaruh negatif terhadap fungsi fisiologis yang merupakan hasil dari proses penuaan. Hal tersebut dapat menjadi prediktor tingginya angka perawatan dan kematian.<sup>25</sup>

Inflamasi kronis yang terjadi merupakan faktor utama yang berperan dalam terjadinya *frailty*. Hal tersebut dijumpai pada pasien HIV walaupun sudah menjalani pengobatan jangka panjang. Infeksi *Cytomegalovirus* (CMV) kronis pada pasien HIV, baik tua maupun muda, merupakan penyebab penting dan merupakan mekanisme dasar terjadinya aktivasi sistem imun dan jalur inflamasi sehingga terjadi *frailty*.<sup>26</sup>

Terdapat beberapa faktor yang berkaitan dengan *frailty* pada pasien HIV usia lanjut yang sedang menjalani terapi antiretroviral. Faktor tersebut di antaranya yaitu umur, faktor terkait HIV, komorbid dan faktor sosial. Faktor terkait HIV yang dimaksud yaitu rentang waktu dari diagnosis, hitung limfosit CD4+ terakhir yang rendah, hitung limfosit CD4+ nadir rendah, rasio CD4+/CD8+ rendah, *viral load* yang masih terdeteksi, durasi ARV yang panjang dan regimen ARV yang mengandung protease inhibitor. Komorbid pada pasien HIV usia lanjut di antaranya Hepatitis C, indeks massa tubuh (IMT) rendah/tinggi, lipodistrofi, diabetes, gangguan ginjal, gejala depresi, gangguan kognitif, inflamasi, kelemahan anggota gerak atas dan bawah, serta riwayat jatuh. Sementara itu, yang termasuk dalam faktor sosial yaitu tingkat pendidikan rendah, tidak bekerja dan tingkat penghasilan rendah.<sup>27</sup>

### HIV dan Status Kognitif

HIV diketahui dapat mempercepat perubahan status kognitif terkait usia dan menyebabkan pasien menjadi

rentan untuk mengalami gangguan neurodegeneratif.<sup>28</sup> Dengan dimulainya terapi ARV, berbagai kondisi dan komplikasi terkait HIV dapat diturunkan prevalensinya. Namun, gangguan kognisi masih sering dijumpai dan terjadi peningkatan angka kejadian gangguan neurokognisi ringan pada pasien HIV usia lanjut. Data yang ada menunjukkan angka kejadiannya mencapai 19-69%.<sup>29</sup> Gangguan neurokognisi terkait HIV yang dapat disebut sebagai *HIV-Associated Neurocognitive Disorders* (HAND) meliputi gangguan neurokognitif asimtomatik, ringan dan demensia HIV.<sup>30</sup> Gangguan tersebut dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dengan meningkatkan komorbid, masalah keteraturan berobat, risiko gangguan neurokognitif yang lebih berat dan memperpendek angka kesintasan.

Sebelum era terapi ARV kombinasi, demensia merupakan komplikasi HIV yang dapat dijumpai pada 40% pasien.<sup>31</sup> Saat ini angka kejadian demensia telah mengalami penurunan signifikan. Namun demikian, HAND ringan semakin banyak dijumpai.

Pada populasi HIV usia lanjut, insiden gangguan kognitif yang disebabkan oleh selain HIV akan meningkat dan diperburuk oleh komorbid, polifarmasi, delirium, depresi dan kurangnya dukungan sosial. Penggunaan ARV yang dapat menimbulkan dislipidemia dan resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit serebrovaskuler. HIV merupakan virus neurotropik dan dapat melakukan invasi ke susunan saraf pusat dalam beberapa hari pertama infeksi.

Pemberian terapi ARV dapat menurunkan insiden demensia HIV dan seringkali dapat memperbaiki defisit kognitif. Namun, jika diagnosis HIV terlambat diikuti dengan keterlambatan memulai terapi, gangguan kognitif yang ada bisa menjadi ireversibel. Dalam menangani pasien demensia, kemungkinan diagnosis HIV harus dipikirkan sebagai salah satu penyebab, terlebih jika pola yang dijumpai adalah demensia subkortikal.<sup>32, 33</sup>

Beberapa jenis ARV dinilai mempunyai kemampuan penetrasi lebih baik ke susunan saraf pusat. Namun, masih menjadi perdebatan apakah hal tersebut dijadikan sebagai pertimbangan dalam memilih terapi antiretroviral. Mengacu pada pedoman yang dikeluarkan oleh *British HIV Association* (BHIVA), pemilihan terapi ARV tidak bergantung pada kemampuan obat untuk penetrasi susunan saraf pusat, namun jika terjadi gangguan kognitif yang baru selama terapi berjalan, maka hal tersebut dapat dipertimbangkan.<sup>33</sup>

### Jatuh dan Kesehatan Tulang

Jatuh pada pasien usia lanjut lazim dijumpai dan disebabkan oleh berbagai faktor, di antaranya komorbid



dan gangguan fungsi fisik selain faktor lingkungan yang ada. Pada penelitian yang dilakukan oleh Erlandson, dkk.<sup>34</sup> ditemukan bahwa dari 359 pasien HIV usia lanjut, 30% di antaranya mengalami riwayat jatuh dalam satu tahun terakhir dan 61% jatuh berulang. Penelitian tersebut juga melaporkan bahwa semakin lama seseorang terinfeksi HIV, semakin besar risiko untuk jatuh.

Pasien HIV memiliki risiko tinggi mengalami penurunan kepadatan tulang dengan prevalensi sebesar 67%. Kondisi tersebut dilaporkan meningkatkan risiko osteopenia 6,4 kali serta osteoporosis 3,7 kali.<sup>35</sup> Penurunan kepadatan tulang ini bersifat progresif dan tidak dipengaruhi oleh pemberian terapi ARV. Faktor-faktor yang mempengaruhi hal ini adalah meningkatnya usia, merokok, indeks massa tubuh yang rendah, malnutrisi, hipogonadisme, infeksi hepatitis, konsumsi alkohol berlebih dan penggunaan opiat.<sup>36</sup> Selain itu, terdapat faktor yang berkaitan dengan HIV yaitu inflamasi kronis, induksi sitokin, malabsorpsi kalsium dan perubahan komposisi tubuh.<sup>37</sup> Penggunaan terapi antiretroviral seperti inhibitor protease dan Tenofovir juga mempengaruhi kepadatan tulang, terutama saat awal pengobatan walaupun kemaknaan klinisnya masih dipertanyakan. Diprediksi dalam beberapa waktu ke depan prevalensi fraktur dapat meningkat pada pasien HIV usia lanjut baik laki-laki maupun wanita.

Sementara itu, hitung limfosit CD4+ dan *viral load* dilaporkan tidak memiliki hubungan bermakna terhadap risiko jatuh.<sup>38</sup> Dengan demikian, penilaian terkait erat dengan risiko jatuh adalah terkait kepadatan tulang, sehingga disarankan untuk melakukan evaluasi faktor risiko penurunan massa tulang saat diagnosis HIV ditegakkan sebelum memulai terapi ARV selama 3 tahun sekali. Jika ditemukan kepadatan massa tulang yang rendah, penyebab sekunder seperti hiperparatiroid, hipertiroid atau defisiensi vitamin D harus disingkirkan.<sup>33</sup> Bisfosfonat merupakan terapi lini pertama dalam penanganan osteoporosis.

### Depresi

Pasien HIV memiliki risiko tinggi untuk mengalami depresi berat yang dapat mengakibatkan menurunnya tingkat kepatuhan berobat. Depresi berat dijumpai pada 27,7% pasien geriatri dengan HIV. Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya depresi pada kelompok tersebut meliputi jenis kelamin wanita, perokok aktif dan hitung limfosit CD4+ rendah.<sup>39</sup>

### SUCCESSFUL AGEING

HIV dapat menjadi faktor yang menghalangi seseorang untuk mencapai *successful ageing*. Hal yang

berhubungan dengan gangguan fungsional meliputi aktivitas fisik yang rendah, artritis, nyeri, gangguan psikiatri, komorbid multipel dan polifarmasi. Untuk mencapai *successful ageing*, seorang individu harus menjaga kondisi fisik, mental dan diterima secara sosial.<sup>1</sup>

Pasien geriatri dengan HIV mengalami kemunduran fisik serupa dengan pasien tanpa HIV yang berusia 20-30 tahun lebih tua. Ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya kondisi tersebut. Faktor tersebut meliputi aktivitas fisik yang rendah, artritis, nyeri yang mengganggu aktivitas, gangguan kejiwaan, komorbid dan polifarmasi.<sup>1</sup>

Faktor penerimaan sosial dinilai berpengaruh terhadap permasalahan untuk *mencapai successful aging*. Pada sebuah penelitian ditemukan bahwa 57% pasien geriatri dengan HIV merasa memiliki kebutuhan emosional yang tidak terpenuhi dan 79% harus dibantu dalam IADL. Pasien geriatri dengan HIV juga lebih cenderung untuk hidup sendiri dan terisolasi dari masyarakat. Selain itu, terdapat dua kekhawatiran utama pasien geriatri dengan HIV, yaitu kesulitan keuangan dan tidak dapat mengurus diri sendiri.<sup>40</sup>

### MASALAH TERKAIT TERAPI ANTIRETROVIRAL

Indikasi memulai terapi ARV pada pasien usia lanjut tidak berbeda dengan pasien HIV lainnya. Perlu diperhatikan pemilihan jenis obat ARV sesuai dengan kondisi, misalnya pasien dengan diabetes atau hiperinsulinemia, sebaiknya tidak menggunakan protease inhibitor ritonavir.

Tentu kita juga harus memperhatikan berbagai faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan. Melakukan pengkajian kepatuhan berobat, komorbid yang ada pada pasien dan penggunaan obat-obat lain selain terapi ARV juga harus dilakukan.

Belum terdapat banyak studi yang meneliti mengenai terapi ARV pada pasien usia lanjut.<sup>41</sup> Pada umumnya, saat mulai terapi, pasien usia lanjut mempunyai *viral load* yang lebih tinggi dan hitung limfosit CD4+ yang lebih rendah karena keterlambatan diagnosis.<sup>42</sup> Penilaian respons terhadap terapi antiretroviral dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Keberagaman kondisi pasien usia lanjut mempersulit hal tersebut. Secara umum, pasien usia lanjut dapat memberikan respons virologis yang setara dengan pasien usia muda, kecuali respon imunologis. Keberhasilan respons virologis tersebut sangat bergantung pada kepatuhan berobat.

Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Davis, dkk.<sup>43</sup>, dilaporkan bahwa 50% pasien usia lanjut tidak patuh berobat terhadap rejimen pengobatan yang diberikan.

Lebih lanjut, studi ini mencari faktor yang dapat diubah untuk memperbaiki hal tersebut dan ditemukan bahwa status pekerjaan pasien memiliki hubungan yang signifikan. Pasien yang bekerja diketahui mempunyai tingkat kepatuhan berobat yang lebih baik.<sup>7</sup>

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi kepatuhan pasien berobat. Faktor tersebut meliputi gangguan pendengaran, gangguan penglihatan, gangguan kognitif, polifarmasi, isolasi sosial dan kurangnya dukungan sosial dan depresi. Selain itu, penyalahgunaan obat-obatan termasuk obat resep juga dapat memengaruhi tingkat kepatuhan berobat pasien.<sup>43</sup>

Respons imunologis pasien HIV usia lanjut yang tidak sebaik pasien usia muda serta komorbid yang ada pada pasien menjadi pertimbangan untuk memulai terapi antiretroviral lebih dini.<sup>44</sup> Penelitian Greene, dkk.<sup>2</sup> menunjukkan bahwa pasien HIV usia lanjut mempunyai empat komorbid selain HIV dengan tiga terbanyak adalah dislipidemia, hipertensi dan neuropati perifer. Oleh karena beragamnya komorbid yang ada pada pasien HIV usia lanjut, efektivitas dan keamanan terapi antiretroviral dapat dipengaruhi, misalnya penggunaan Tenofovir, Kotrimoksazol, Klaritromisin pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Polifarmasi yang ada pada pasien juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat yang perlu diperhatikan dalam memilih terapi. Selain itu, juga harus dipikirkan mengenai toksisitas obat yang meningkat, terlebih adanya peningkatan risiko gangguan metabolik. Namun demikian, tidak didapatkan perbedaan bermakna mengenai kejadian efek samping obat atau toleransi antara pasien usia lanjut dan pasien usia muda.<sup>45</sup>

Antiretroviral golongan *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI) dan inhibitor protease dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP450). Oleh karena itu, pemberian obat lain yang dimetabolisme oleh sitokrom yang sama harus diperhatikan karena dapat meningkatkan atau menurunkan kadar masing-masing obat. Sementara itu, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) pada umumnya diekskresi oleh ginjal, sehingga diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Berbeda dengan NNRTI, NRTI tidak dimetabolisme oleh sitokrom P450, sehingga jarang dijumpai interaksi obat.

Seringkali ditemukan kesalahan dalam perawatan di rumah sakit yang seringkali tidak disadari oleh klinisi.<sup>46</sup> Oleh karena itu, sebelum memulai terapi, perlu ditanyakan mengenai riwayat penggunaan obat-obatan agar terapi yang diberikan aman, akurat dan tepat waktu. Perlu juga

dievaluasi mengenai gangguan kognitif pada pasien yang dapat berpengaruh terhadap kepatuhan berobat.

## PENDEKATAN PASIEN HIV USIA LANJUT

Dibutuhkan pengkajian menyeluruh dalam menangani pasien HIVusia lanjut untuk mencegah atau menunda disabilitas. Gambar 4 dapat menjadi panduan yang mana petugas kesehatan harus mampu mengenali pasien usia lanjut yang memiliki risiko terinfeksi HIV.

**Tabel 3. Penapisan menyeluruh pasien HIVusia lanjut<sup>43</sup>**

	Indikator
Osteoporosis	Densitas tulang, vitamin D
Faktor risiko kardiovaskular	Skor Framingham Profil lipid (setidaknya setahun sekali, ulang sebelum memulai terapi ARV dan 4-8 bulan setelahnya)
<i>Activities of daily living</i>	<i>Basic ADL</i> : makan, ke toilet, BAB/BAK, memakai baju, mobilisasi di rumah <i>Instrumental ADL</i> : menggunakan telepon, belanja, menyiapkan makanan, membersihkan rumah, cuci baju, transportasi, pengaturan obat, pengaturan uang
Nyeri, <i>range of motion</i>	Keterbatasan gerak karena nyeri, kaku sendi atau cara berjalan yang tidak normal dan risiko jatuh
<i>Frailty</i>	Menggunakan penilaian berdasarkan fenotip. Disebut <i>frail</i> jika terdapat 3 atau lebih dari: - <i>Shrinking</i> : penurunan berat badan yang tidak dikehendaki (>4.5 kg dalam setahun) - Kelemahan: dinilai dari kekuatan genggam - Kurangnya energi, cepat lelah - Lamban: membutuhkan waktu 6-7 detik untuk mencapai jarak 4.5 meter (tergantung ketinggian) - Berkurangnya aktivitas fisik
Progresivitas HIV	Dengan menggunakan indeks VACS, suatu alat untuk menghitung prognosis berdasarkan usia, jenis kelamin, ras dan 8 tes laboratorium (hitung limfosit CD4+, HIV-RNA, hemoglobin, SGOT, SGPT, trombosit, FIB-4, kreatinin serum, eGFR dan Hepatitis C). Dapat diakses di <a href="http://vacs.med.yale.edu">http://vacs.med.yale.edu</a>

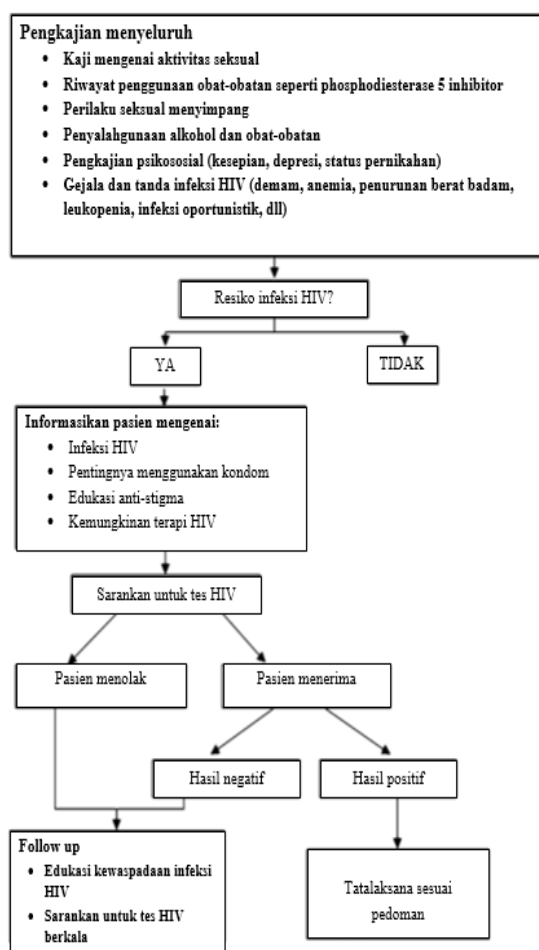
Setelah diketahui bahwa pasien menderita HIV, harus dilakukan pengkajian mengenai beban penyakit yang ada, termasuk penyakit di luar HIV dan status fungsional. Selain itu perlu juga dilakukan pengkajian terkait kepatuhan berobat, efek samping yang dapat timbul, interaksi obat dan perlunya penyesuaian dosis. Hal lain yang perlu dikaji yaitu penyalahgunaan alkohol dan substansi lain (termasuk obat resep), status mental dan kognitif, serta dukungan sosial.<sup>43</sup>

Terkait komorbid yang ada, sebagian besar pemantauan dapat dilakukan berdasarkan panduan yang ada dan tidak terdapat perbedaan dengan populasi non-

HIV ataupun HIV yang berusia lebih muda. Pada pasien dengan diabetes, penapisan dilakukan secara berkala, yaitu sebelum dan sesudah memulai terapi ARV dengan menggunakan HbA1C. Pemeriksaan tersebut setidaknya dilakukan setahun dua kali. Target HbA1C pada pasien yang *frail* adalah 8%, khususnya jika angka harapan hidupnya <5 tahun, berisiko mengalami hipoglikemi, polifarmasi dan potensi interaksi obat.<sup>17</sup>

Apabila terjadi interaksi obat dan polifarmasi, rekonsiliasi obat harus dilakukan setahun sekali. Selain itu, perlu dilakukan pengkajian obat setiap kunjungan. Direkomendasikan agar pasien hanya menggunakan satu farmasi atau jika memungkinkan farmasi khusus HIV.<sup>17</sup>

Penting untuk dilakukan penapisan hepatitis. Seluruh pasien HIV harus diperiksa status hepatitis A, B dan C. Pada pasien dengan hasil tes negatif di awal terapi lalu mengalami kenaikan kadar enzim hati, pemeriksaan ini harus ulang, termasuk *occult* hepatitis. Pemeriksaan penapisan defisiensi vitamin D secara berkala juga perlu dilakukan.



Gambar 4. Pendekatan pasien usia lanjut dengan risiko HIV/AIDS<sup>47</sup>

Terkait penyakit ginjal, pada pasien HIV usia lanjut harus dilakukan pemeriksaan tahunan untuk evaluasi kreatinin serum, estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) dan ekskresi protein urin. Setiap pasien usia lanjut dengan riwayat penggunaan narkoba suntik dan proteinuria baru harus dilakukan pemeriksaan HIV. Pasien HIV usia lanjut dengan penyakit ginjal kronik yang mempunyai eLFG 15-29 ml/menit sebaiknya dilakukan evaluasi untuk memulai terapi pengganti ginjal. Penyakit ginjal meningkatkan risiko terjadinya infark miokard, sehingga pasien dengan eLFG <30 ml/menit harus ditangani secara agresif.

Sementara itu pada pasien HIV dengan hipertensi, penatalaksanaannya dilakukan sesuai panduan yang ada. Target tekanan darah tidak lebih rendah dari 130/70 mmHg. Terapi anti hipertensi dilakukan dengan dosis awal yang kecil serta memantau efek samping yang ada sebelum menaikkan dosis untuk mencapai target. Hal tersebut disebabkan oleh tingginya risiko hipotensi ortostatik dan gangguan elektrolit.

Hal yang penting juga untuk dilakukan pada pasien HIV usia lanjut yaitu pemeriksaan berkala gangguan kognitif, penapisan depresi dengan *Geriatric Depression Scale* dan gangguan cemas. Pada pasien dengan gangguan cemas, sebaiknya diterapi dengan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI). Untuk terapi jangka pendek, dapat digunakan benzodiazepin kerja cepat-sedang, sedangkan untuk kontrol jangka panjang, sebaiknya gunakan obat selain benzodiazepin.

## SIMPULAN

Pasien HIV berusia lanjut merupakan kelompok pasien yang kompleks yang memerlukan pendekatan tersendiri dalam penanganannya. Seiring dengan meningkatnya jumlah pasien HIV yang berusia lanjut karena meningkatnya angka harapan hidup dan diagnosis HIV pada pasien usia lanjut, klinisi harus siap dalam penanganan pasien tersebut. Kecepatan diagnosis, pertimbangan proses penuaan yang lebih cepat serta komorbid yang ada pada pasien harus diperhatikan dengan pendekatan *tailor-made* yang disesuaikan pada setiap pasien dapat membantu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien HIV usia lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Levett T, Wright J, Fisher M. HIV and ageing: what the geriatrician needs to know. *Rev Clin Gerontol*. 2014;24(1):10-24.
- Greene M, Covinsky KE, Valcour V. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(2):161-7.
- Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R. Association of aging and survival in a large HIV-infected cohort on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(5):701-5.



4. Mills EJ, Bärnighausen T, Negin J. HIV and aging — preparing for the challenges ahead. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1270-3.
5. *Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report vol 25. Atlanta: CDC Division of HIV/AIDS Prevention; 2012.*
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
7. Davis T, Thornton A, Oslin D, Zanjani F. Medication and behavioral adherence among HIV+ older adults. *Clin Gerontol*. 2014;37(5):458-74.
8. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):833-42.
9. Health Protection Agency. HIV in the United Kingdom: 2012 Report [Internet]. London: Health Protection Services, Colindale; November 2012 [cited 2015 May 1]. Available from: [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317137200016](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317137200016)
10. Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011;22(1):17-25.
11. Guaraldi G, Orlando G, Zona S. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared to the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6.
12. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
13. Setiati S, Harimurti K, Roosheroe AG. *Proses menua dan implikasi kliniknya*. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jakarta: CV Sagung Seto; 2010. Hal.1345-50.
14. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-55.
15. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172.
16. Reiss P. The art of managing Human Immunodeficiency Virus: a balancing act. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1602-4.
17. Abras CK, Appelbaum JS, Boyd CM. Recommended treatment strategies for clinicians managing older patients with HIV. Washington: American Academy of HIV Medicine; 2012. p.1-76.
18. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP. State of the science conference: initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008;118(2):198-210.
19. Sabin CA, Worm SW, Weber R. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417-26.
20. Ho JE, Deeks SG, Hecht FM. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(12):1897-905.
21. Monforte A, Abrams D, Pradier C. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008;22(16):2143-53.
22. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Jr. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1788-95.
23. Triant VA, Brown TT, Lee H. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3499-504.
24. Grunfeld C, Rimland D, Gibert CL. Association of upper trunk and visceral adipose tissue volume with insulin resistance in control and HIV-infected subjects in the FRAM study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(3):283-90.
25. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Bio Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56.
26. Leng SX, Margolick JB. Understanding frailty, aging, and inflammation in hiv infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(1):25-32.
27. Brothers TD. Frailty in people aging with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *J Infect Dis*. 2014;210(8):1170-9.
28. Valcour V, Paul R, Neuhaus J, Shikuma C. The effects of age and HIV on neuropsychological performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(1):190-5.
29. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17(1):3-16.
30. Antinori A, Arendt G, Becker JT. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;6(18)9:1789-99.
31. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):69-81.
32. Mateen FJ, Mills EJ. Aging and HIV-related cognitive loss. *JAMA*. 2012;308(4):349-50.
33. Asboe D, Aitken C, Boffito M. on behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med*. 2012;13:1-44.
34. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM. Risk factors for falls in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):484-9.
35. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteoporosis and osteopenia: A meta-analytical review. *AIDS*. 2006;20(17):2164-74.
36. Bonjoch A, Figueras M, Estany C. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS*. 2010;24(18):2827-33.
37. Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(6):523-9.
38. Ruiz L. Falls in HIV-Infected patients: a geriatric syndrome in a susceptible population. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2012;12(4):266-9.
39. Filho AC. Factors associated with a diagnosis of major depression among HIV-infected elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(3):352-4.
40. Shippy RA, Karpiak SE. The aging HIV/AIDS population: fragile social networks. *Aging Ment Health*. 2005;9(3):246-54.
41. Kearney F, Moore A, Donegan CF, Lambert J. The ageing of HIV: implications for geriatric medicine. *Age Ageing*. 2010;39(5):536-41.
42. Nogueras M, Navarro G, Anton E. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis*. 2006;6(4):46.
43. New York State Department of Health AIDS Institute. HIV IN OLDER ADULTS A Quick Reference Guide for HIV Primary Care Clinicians [Internet]. New York: New York State Department of Health AIDS Institute; 2015 [cited 2015 May 1]. Available from: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/quick-reference-cards/hiv-in-older-adults-a-quick-reference-guide-for-hiv-primary-care-clinicians/>
44. European Clinical AIDS Society. EACS Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe [Internet]. EACS: Brussel; 2009 [cited 2015 May 1]. . Available from: <http://www.european aids clinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/version-5-november2009-eacs-guidelines-cologne.pdf>
45. Marzolini C, Back D, Weber R. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrobial Chemother*. 2011;66(9):2107-11.
46. Evans-Jones J, Cottle LE, Back DJ. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1419-21.
47. Inelmen EM, Sergi G, Rui DM, Manzato E. Enhancing awareness to mitigate the risk of HIV/AIDS in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2014;26(6):665-9.