

HUBUNGAN ANTARA PEMAKAIAN EFAVIRENZ DENGAN EFEK SAMPING NEUROPSIKIATRI PADA PASIEN HIV/AIDS

Farah Salsabilla¹, Muchlis A.U. Sofro², Shofa Chasani², Dwi Ngestiningsih³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: HIV/AIDS telah menjadi masalah global. Terapi yang efektif saat ini adalah antiretroviral. Efavirenz merupakan obat antiretroviral yang sering menyebabkan efek samping neuropsikiatri.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara pemakaian efavirenz dengan efek samping neuropsikiatri.

Metode: Penelitian belah lintang ini dilakukan pada 43 subjek (24 laki-laki dan 19 perempuan). Sebanyak 20 subjek memakai efavirenz dan 23 subjek tidak memakai efavirenz. Efek samping neuropsikiatri dinilai dengan menggunakan SMMSE untuk gangguan kognitif; DASS 21 untuk gangguan depresi, gangguan kecemasan, dan gangguan stres; PQ-16 untuk gangguan psikosis; dan PSQI untuk gangguan tidur.

Hasil: Efek samping neuropsikiatri lebih banyak terjadi pada pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz. Uji Fisher's exact antara pemakaian efavirenz dengan gangguan kognitif menunjukkan hasil yang bermakna ($p= 0,039$). Hasil yang bermakna juga didapatkan pada hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan kecemasan ($p= 0,017$) serta hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan psikosis ($p= 0,017$) melalui uji Fisher's exact. Pemakaian efavirenz berhubungan secara bermakna dengan gangguan tidur melalui uji Chi-square dengan $p= 0,017$. Uji hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan depresi serta hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan stres didapatkan hasil yang tidak bermakna.

Kesimpulan: Pemakaian efavirenz berhubungan secara bermakna dengan gangguan kognitif, gangguan kecemasan, gangguan psikosis, dan gangguan tidur. Pemakaian efavirenz tidak berhubungan secara bermakna dengan gangguan depresi dan gangguan stres.

Kata kunci: HIV, AIDS, efavirenz, efek samping neuropsikiatri, gangguan kognitif, gangguan depresi, gangguan kecemasan, gangguan stres, gangguan psikosis, gangguan tidur

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN EFAVIRENZ AND NEUROPSYCHIATRIC ADVERSE EVENTS AMONG HIV/AIDS PATIENTS

Background: HIV/AIDS has been a global problem. Antiretroviral therapy is currently an effective therapy for HIV/AIDS. Efavirenz is an antiretroviral agent which commonly cause neuropsychiatric adverse events.

Aim: To investigate the association between efavirenz and neuropsychiatric adverse events.

Methods: This cross-sectional study included 43 subjects (24 men and 19 women). Twenty subjects used efavirenz and twenty three subjects didn't use efavirenz. Neuropsychiatric adverse events were assessed with SMMSE for cognitive impairment; DASS 21 for depression disorder, anxiety disorder, and stress disorder; PQ-16 for psychosis; and PSQI for sleep disturbance.

Results: Neuropsychiatric adverse events were more common in patients using efavirenz. Fisher's exact test between efavirenz and cognitive disturbance showed significant association ($p= 0,039$). The significant result was also showed between efavirenz and anxiety disorder ($p= 0,017$) as well as between efavirenz and psychosis ($p= 0,017$). Chi-square test between efavirenz and sleep disturbance showed significant association ($p= 0,017$). The association test between efavirenz and depression disorder along with association test between efavirenz and stress disorder showed no significant result.

Conclusions: Efavirenz was significantly associated with cognitive impairment, anxiety, psychosis, and sleep disturbance. There was no significant association of efavirenz with depression disorder and stress disorder.

Keywords: HIV, AIDS, efavirenz, neuropsychiatric adverse events, cognitive impairment, depression disorder, anxiety disorder, stress disorder, psychosis, sleep disturbance

PENDAHULUAN

Infeksi HIV telah menjadi masalah global. Pada tahun 2013, berdasarkan *Joint United Nation Program for HIV/AIDS* (UNAIDS), sekitar 35 juta orang dewasa dan anak-anak di dunia telah terinfeksi oleh HIV dan 2,1 juta orang merupakan kasus baru. Angka kematian oleh karena AIDS pada orang dewasa dan anak-anak tercatat $\pm 1,5$ juta jiwa.¹ Pada triwulan Juli-September 2014, Ditjen PP & PL Kemenkes RI melaporkan total kasus HIV di Indonesia adalah 150.296 kasus dengan 55.799 merupakan kasus AIDS dan 9.796 orang meninggal oleh karena AIDS. Di Jawa Tengah, jumlah kasus HIV tercatat ada 9.032 dengan angka prevalensi kasus AIDS 11,63%.²

Pemberian terapi antiretroviral (ARV) pada orang dengan HIV dan AIDS (ODHA) akan menghambat replikasi virus HIV sehingga penyakit tidak berkembang dan angka kematian berkurang. ARV bermanfaat bagi pengobatan dan pencegahan HIV/AIDS tetapi terapi ini membawa berbagai risiko efek samping, salah satunya adalah efek samping neuropsikiatri.³ Efavirenz adalah salah satu obat ARV golongan *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) yang telah direkomendasikan secara luas. Efavirenz memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang baik. Efavirenz efektif dalam menekan jumlah virus dalam plasma tetapi muncul banyak laporan mengenai efek samping neuropsikiatri setelah pemakaian efavirenz.⁴

Efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz cukup sering terjadi dan terdiri dari kumpulan gejala neuropsikiatri seperti pusing, insomnia, mimpi buruk, fluktuasi afektif, depresi, depersonalisasi, delusi paranoid, kebingungan hingga keinginan bunuh diri. Dalam 2-4 minggu gejala ini biasanya hilang sendiri, tetapi gejala ini juga dapat bertahan selama

beberapa bulan dan menyebabkan penghentian obat oleh pasien.⁴ Efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz terjadi sebesar 58,8% pada penelitian di Spanyol dan 85% pada penelitian di Afrika Selatan.^{5,6} Penelitian di Sydney menunjukkan kejadian efek samping neuropsikiatri terkait pemakaian efavirenz berupa kecemasan (19%), depresi (9%), dan mimpi abnormal (58%).⁷

Di RSUP dr. Kariadi Semarang, data mengenai efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz belum ada. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk memberikan informasi mengenai prevalensi efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz di RSUP dr. Kariadi Semarang serta mengetahui hubungan antara pemakaian efavirenz dengan efek samping neuropsikiatri.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan belah lintang. Penelitian ini telah dilaksanakan di klinik VCT RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret-Juni 2015. Sampel penelitian dipilih dengan cara *convenience sampling*.

Jumlah sampel minimal untuk penelitian ini adalah 43 orang. Sampel penelitian adalah pasien HIV/AIDS di klinik VCT RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria umur \geq 18 tahun dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian. Sampel penelitian yang memiliki riwayat gangguan neuropsikiatri sebelum pengobatan, riwayat demensia terkait HIV, dan riwayat infeksi toxoplasma di sistem saraf pusat tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemakaian efavirenz. Variabel terikat penelitian ini adalah gangguan kognitif, gangguan depresi, gangguan kecemasan, gangguan stres, gangguan psikosis, dan gangguan tidur. Diagnosis gangguan kognitif dinilai dengan SMMSE (*Standardized Mini Mental State Examination*); gangguan depresi, gangguan kecemasan, dan gangguan stres dinilai dengan DASS 21 (*Depression, Anxiety, and Stress Scale 21*); gangguan psikosis dinilai dengan PQ-16 (*Prodromal Questionnaire-16*); gangguan tidur dinilai dengan PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*). Variabel perancu penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, jumlah CD4, dan durasi terapi.

Uji hipotesis untuk hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan kognitif, hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan depresi, hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan kecemasan, hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan stres, hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan psikosis, dan

hubungan antara pemakaian efavirenz dengan gangguan tidur dianalisis dengan uji *Chi-square* atau *Fisher's exact* apabila terdapat sel pada tabel yang memiliki frekuensi harapan <5 jumlahnya lebih dari 20%.

Uji tersebut juga digunakan untuk menganalisis hubungan antara variabel perancu jenis kelamin dengan gangguan depresi. Uji korelasi Spearman digunakan untuk menganalisis hubungan antara variabel perancu umur dengan gangguan kognitif, jumlah CD4 dengan gangguan kognitif, dan durasi terapi dengan masing-masing efek samping neuropsikiatri. Apabila dijumpai lebih dari 2 variabel yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian efek samping neuropsikiatri maka akan dilakukan uji regresi logistik multivariat. Variabel dengan nilai $p < 0,05$ dinilai bermakna. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer.

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 43 orang.

Karakteristik subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Rerata ± SB (min-maks)	Median	n (%)
Umur	-	36	-
Jenis kelamin			
- Laki-laki	-	-	24 (55,8%)
- Perempuan	-	-	19 (44,2%)
Jumlah CD4	-	317	-
Durasi terapi	-	30	-

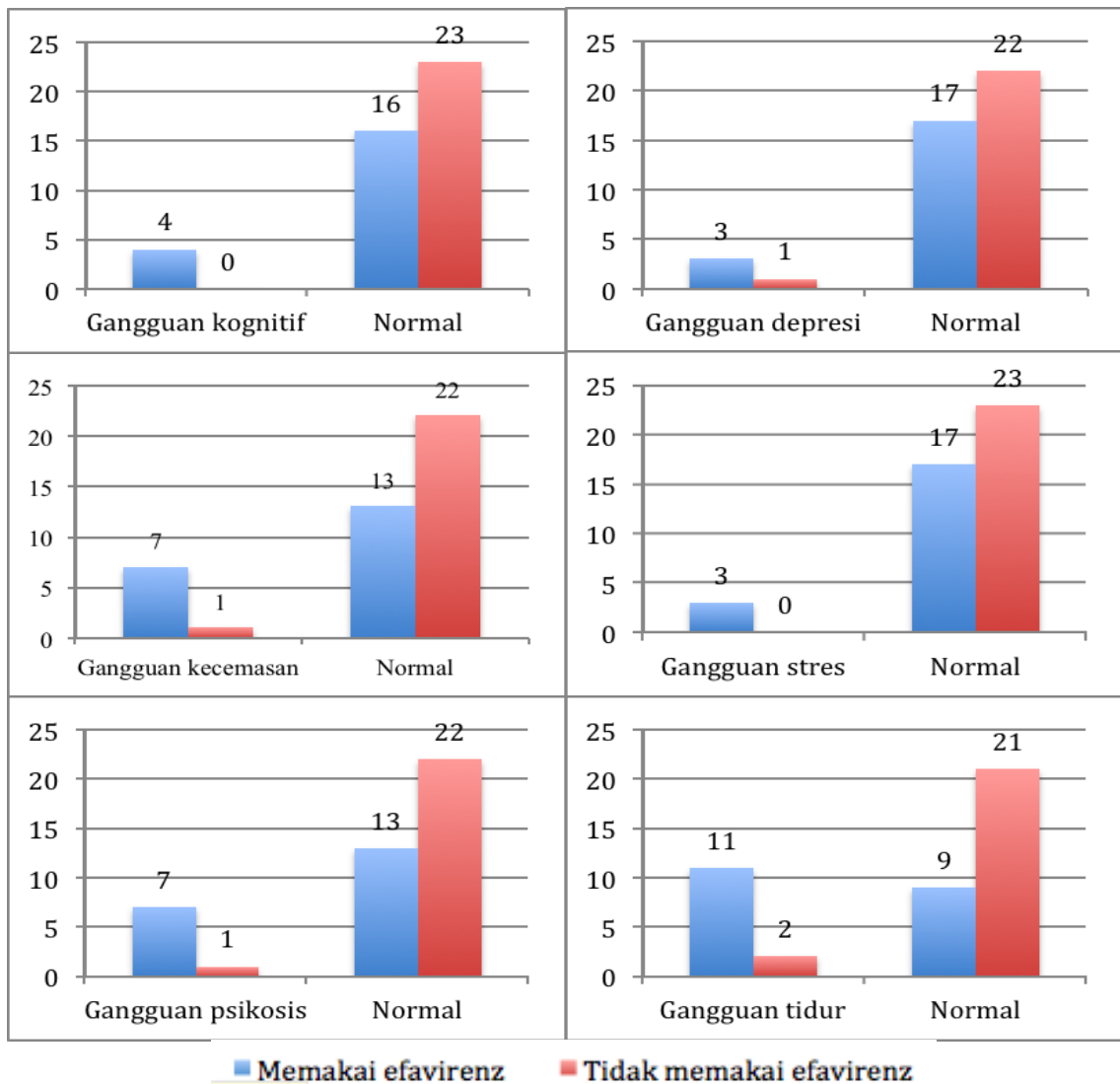
SB= Simpangan Baku; min= minimum; maks= maksimum

Pemakaian efavirenz

Tabel 2. Pemakaian efavirenz

Pemakaian Efavirenz	n(%)
Ya	20 (46,5%)
Tidak	23 (53,5%)

Frekuensi efek samping neuropsikiatri



Gambar 1. Frekuensi efek samping neuropsikiatri pasien HIV/AIDS

Hubungan antara pemakaian efavirenz dengan efek samping neuropsikiatri

Tabel 3. Hubungan pemakaian efavirenz dengan gangguan kognitif

		Gangguan kognitif				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Pemakaian efavirenz	Ya	4	20	16	80	0,039
	Tidak	0	0	23	100	
Total		4	9,3	39	90,7	

Tabel 3 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan kognitif ($p=0,039$) melalui uji *Fisher's exact*.

Tabel 4. Hubungan pemakaian efavirenz dengan gangguan depresi

		Gangguan depresi				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Pemakaian efavirenz	Ya	3	15	17	85	0,323
	Tidak	1	4,3	22	95,7	
Total		4	9,3	39	90,7	

Tabel 4 menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan depresi ($p=0,323$) melalui uji *Fisher's exact*.

Tabel 5. Hubungan pemakaian efavirenz dengan gangguan kecemasan

		Gangguan kecemasan				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Pemakaian efavirenz	Ya	7	35	13	65	0,017
	Tidak	1	4,3	22	95,7	
Total		8	18,6	35	81,4	

Tabel 5 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan kecemasan ($p=0,017$) melalui uji *Fisher's exact*.

Tabel 6. Hubungan pemakaian efavirenz dengan gangguan stres

		Gangguan stres				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Pemakaian efavirenz	Ya	3	15	17	85	0,092
	Tidak	0	0	23	100	
Total		3	7	40	93	

Tabel 6 menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan stres ($p=0,092$) melalui uji *Fisher's exact*.

Tabel 7. Hubungan pemakaian efavirenz dengan gangguan psikosis

		Gangguan psikosis				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Pemakaian efavirenz	Ya	7	35	13	65	0,017
	Tidak	1	4,3	22	95,7	
Total		8	18,6	35	81,4	

Tabel 7 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan psikosis ($p=0,017$) melalui uji *Fisher's exact*.

Tabel 8. Hubungan pemakaian efavirenz dengan gangguan tidur

		Gangguan tidur				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Pemakaian efavirenz	Ya	11	55	9	45	0,017
	Tidak	2	8,7	21	91,3	
Total		13	30,2	30	69,8	

Tabel 8 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan tidur ($p=0,017$) melalui uji *Chi-square*.

Pengaruh variabel perancu

Tabel 9. Pengaruh variabel perancu

Parameter	p					
	Gangguan kognitif	Gangguan depresi	Gangguan kecemasan	Stres	Gangguan psikosis	Gangguan tidur
Jenis kelamin	-	0,618	-	-	-	-
Umur	0,145	-	-	-	-	-
Jumlah CD4	0,758	-	-	-	-	-
Durasi terapi	0,758	0,086	0,963	0,311	0,939	0,765

Hasil uji statistik menggunakan analisis bivariat dengan uji *Chi-square* menunjukkan nilai $p>0,05$ pada variabel jenis kelamin. Variabel umur, jumlah CD4, dan durasi terapi diuji menggunakan uji korelasi Spearman juga menunjukkan nilai $p>0,05$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa variabel-variabel perancu dalam penelitian ini tidak memberikan pengaruh yang bermakna pada penelitian ini. Dengan demikian, variabel-variabel tersebut tidak memenuhi syarat untuk dianalisis menggunakan analisis multivariat.

PEMBAHASAN

Berbagai macam efek samping neuropsikiatri terkait efavirenz terjadi pada penelitian ini dengan angka prevalensi yang beragam. Prevalensi efek samping neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz pasien HIV/AIDS di RSUP dr. Kariadi Semarang adalah: gangguan kognitif 20%, gangguan depresi 15%, gangguan kecemasan 35%, gangguan stres 15%, gangguan psikosis 35%, dan gangguan tidur 55%.

Pemakaian efavirenz pada penelitian ini memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan kognitif dengan uji *Fisher's exact*. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ciccarelli et al yang menunjukkan bahwa pemakaian efavirenz meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif ($p= 0,007$). Hal ini diperkirakan karena pemakaian efavirenz dalam jangka waktu yang lama menyebabkan toksisitas pada sistem saraf pusat.⁸

Pemakaian efavirenz pada penelitian ini memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan kecemasan dengan uji *Fisher's exact*. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rihs et al, pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz dilaporkan mengalami gangguan kecemasan yang lebih berat daripada kelompok kontrol secara bermakna ($p= 0,032$).⁷

Pemakaian efavirenz pada penelitian ini memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan psikosis dengan uji *Fisher's exact*. Cavalcante et al melaporkan 50% pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz mengalami efek samping neuropsikiatri. Beberapa individu mengalami gangguan psikiatri yang signifikan seperti mania, depresi, ide bunuh diri, gangguan psikosis, dan halusinasi meskipun gangguan tersebut sebagian besar ringan dan sementara. Laporan kasus mengenai gangguan psikosis akibat efavirenz oleh Hasse et al dan Lowenhaupt et al menunjukkan adanya perbaikan setelah pemakaian efavirenz dihentikan.^{9,10,11}

Pemakaian efavirenz pada penelitian ini memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan tidur dengan uji *Chi-square*. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gallego et al yang menunjukkan bahwa pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz memiliki latensi tidur yang lebih panjang dan durasi tidur yang lebih pendek secara bermakna. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Simen et al yang menunjukkan bahwa efavirenz menekan sleep spindles sehingga menyebabkan rasa mengantuk keesokan harinya dan dapat mengurangi atensi.^{12,13}

Gangguan depresi pada penelitian ini lebih banyak terjadi pada pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz (15%) bila dibandingkan dengan pasien HIV/AIDS yang tidak memakai efavirenz (4,3%). Hasil analisis dengan uji *Fisher's exact* menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara pemakaian efavirenz dengan gangguan depresi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rihs et al. Gangguan depresi terjadi lebih banyak pada kelompok efavirenz tetapi tidak didapatkan total skor depresi yang

lebih tinggi secara bermakna ($p=0,077$) dan tidak terjadi gangguan depresi yang lebih berat secara bermakna ($p= 0,054$) pada kelompok efavirenz.⁷

Gangguan stres pada penelitian ini terjadi hanya pada pasien HIV/AIDS yang memakai efavirenz (15%). Hasil tersebut kemudian dianalisis dengan uji *Fisher's exact* dan didapatkan hasil bahwa pemakaian efavirenz tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan gangguan stres. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian O'Mahony et al, tikus wistar yang diberi efavirenz lebih rentan mengalami stres dan terjadi peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α yang bermakna. Penelitian yang dilakukan oleh Rihs et al menunjukkan tingkat stress yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok efavirenz ($p= 0,008$). Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh karena stress dipengaruhi oleh berbagai stresor seperti stresor biologi, fisik, maupun psikososial yang mungkin lebih berpengaruh daripada pemakaian efavirenz.^{7,14,15}

SIMPULAN DAN SARAN

Prevalensi efek samping neuropsikiatri pada pemakaian efavirenz pasien HIV/AIDS di RSUP dr. Kariadi Semarang adalah: gangguan kognitif 20%, gangguan depresi 15%, gangguan kecemasan 35%, gangguan stres 15%, gangguan psikosis 35%, dan gangguan tidur 55%. Pemakaian efavirenz berhubungan secara bermakna dengan gangguan kognitif, gangguan kecemasan, gangguan psikosis, dan gangguan tidur. Pemakaian efavirenz tidak berhubungan secara bermakna dengan gangguan depresi dan gangguan stres.

Penulis menyarankan dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan sebab akibat antara pemakaian efavirenz dengan efek samping neuropsikiatri serta faktor-faktor yang memengaruhi efek samping neuropsikiatri dengan jumlah sampel lebih banyak dan menggunakan metode yang berbeda dalam penilaian efek samping neuropsikiatri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, Sp.PD, K-PTI, FINASIM; Dr. dr. Shofa Chasani Sp.PD, K-GH, FINASIM; dr. Dwi Ngestiningsih M.Kes, Sp.PD; seluruh staf klinik VCT RSUP dr. Kariadi Semarang; dan pihak-pihak lain yang telah membantu sehingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terlaksana dengan baik; serta pasien HIV/AIDS di klinik VCT RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah bersedia menjadi subjek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2013.
2. Ditjen PP&PL Kementerian Kesehatan RI. Laporan Situasi Perkembangan HIV&AIDS di Indonesia Triwulan III Tahun 2014. Jakarta: Ditjen PP&PL Kementerian Kesehatan RI; 2013.
3. Ditjen PP&PL Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada Orang Dewasa dan Remaja. Jakarta: Ditjen PP&PL Kementerian Kesehatan RI; 2011.
4. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012.
5. Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, Anton R, Masia M, Borrás J, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis*. 2005;41: 1648-53.
6. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, George JA. Presence of the CYP2B6 516G>T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res Ther*. 2010;7: 32.
7. Rihs TA, Begley K, Smith DE, Sarangapany J, Callaghan A, Kelly M, et al. Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional case control study. *HIV Med*. 2006;7: 544-8.
8. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Fanti I, Baldonero E, Bracciale L, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*. 2011;76: 1403-9.
9. Cavalcante GI, Capistrano VL, Cavalcante FS, Vasconcelos SM, Macêdo DS, Sousa FC, et al. Implications of efavirenz for neuropsychiatry: a review. *Int J Neurosci*. 2010;120:739-45.
10. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e22-3.
11. Lowenhaupt EA, Matson K, Qureishi B, Saitoh A, Pugatch D. Psychosis in a 12-Year-Old HIV-Positive Girl with an Increased Serum Concentration of Efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e128-30.
12. Gallego L, Barreiro P, del Río R, González de Requena D, Rodríguez-Albariño A, González-Lahoz J, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV- infected patients treated with efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 430-2.
13. Simen AA, Ma J, Svetnik V, Mayleben D, Maynard J, Roth A, et al. Efavirenz modulation of sleep spindles and sleep spectral profile. *J Sleep Res*. 2015;24: 66-73.
14. O'Mahony SM, Myint AM, Steinbusch H, Leonard BE. Efavirenz induced depressive-like behavior, increased stress response and changes in the immune response in rats. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12: 293-8.
15. Bambang G, Sumadiyono. Tinjauan Pustaka: Stres dan Sistem Imun Tubuh: Suatu Pendekatan Psikoneuroimunologi. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2007;154: 13-6.