Ginekomastia Terkait Efavirenz: Laporan Dua Kasus Pasien HIV

Nurfitri Bustamam¹, Indra Setiawan², Laura Hotdiana²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta,
Jakarta Selatan, Indonesia,

²Rumah Sakit Pengayoman, Cipinang, Indonesia

Abstrak

Pada pasien *human immunodeficiency virus* (HIV) positif, terapi antiretroviral (ARV) dapat berkontribusi terhadap kejadian ginekomastia. Ditemukan dua kasus ginekomastia pada pasien HIV di RS Pengayoman Cipinang antara tahun 2017–2019. Pada penelitian ini digunakan data yang diambil secara retrospektif dari rekam medis dan dianalisis menggunakan algoritma Naranjo. Kasus pertama, Tn. X, 34 tahun, diterapi dengan *fixed-dose combination* (FDC) berisi Tenofovir+Lamivudine+Efavirenz (TDF+3TC+EFV). Setelah dua tahun, kedua payudaranya membesar tanpa disertai nyeri. Terapi dengan TDF+3TC+EFV dilanjutkan selama 11 bulan, tetapi ukuran payudaranya tidak bertambah besar. Kasus kedua Tn. Y, 36 tahun, diterapi dengan Duviral (AZT+3TC)+EFV. Setelah 36 bulan, payudara kanan mulai membesar, tetapi tidak nyeri. Terapi dengan Duviral +EFV dilanjutkan selama dua tahun. Namun, ukuran payudara semakin membesar hingga diameternya 5 cm, keras, nyeri, tidak keluar air susu, dan tidak ada pembesaran kelenjar di ketiak. Oleh karenanya, EFV disubstitusi dengan Nevir. Setelah 12 bulan diterapi dengan Duviral+Nevir, terjadi regresi ginekomastia. Total skor Naranjo menunjukkan Tn. Y mungkin (*probable*) mengalami ginekomastia akibat EFV, sedangkan Tn. X cukup mungkin (*possible*) mengalami ginekomastia akibat EFV. Oleh karenanya, perlu dipertimbangkan substitusi EFV bagi pasien untuk menghindari penurunan tingkat kepatuhan minum obat akibat distress karena ginekomastia.

Kata kunci: Antiretroviral, efavirenz, ginekomastia yang diinduksi obat, pasien HIV

Gynecomastia Associated with Efavirenz: Report of Two Cases of HIV Patients

Abstract

The antiretroviral (ARV) therapy administration is found to greatly contribute to gynecomastia incidence in human immunodeficiency virus (HIV) positive patients. Therefore, this study aims to determine the effects and characteristics of gynecomastia incidence among HIV patients receiving antiretroviral (ARV) therapy. Two gynecomastia cases were found among HIV patients at Cipinang Pengayoman Hospital in the year 2017–2019. In this study, data were collected retrospectively from medical records and analyzed using the Naranjo algorithm. The first case, Mr. X, 34 years old, was treated with a fixed-dose combination (FDC) containing Tenofovir+Lamivudine+Efavirenz (TDF+3TC+EFV). After two years of therapy, there was breasts enlargement without pain. Then, the TDF+3TC+EFV therapy continued for 11 months, however, no changes was observed. The second case, Mr. Y, 36 years old, was being treated with Duviral (AZT+3TC)+EFV. After 36 months, the right breast began to enlarge without pain, then, the Duviral+EFV therapy continued for two years. However, the breast size was getting bigger until it was 5 cm in diameter, hard, painful, without milk, and no enlargement of the glands in the armpit. Then, the EFV was substituted with Nevir, after 12 months of Duviral+Nevir therapy, gynecomastia regression occurred. The Naranjo total score indicated that Mr. Y probably experienced gynecomastia due to EFV, while Mr. X possibly experienced gynecomastia due to EFV. Therefore, it is necessary to consider EFV substitution for the patient to avoid decreased adherence, resulting from the distressing side effect of gynecomastia.

Keywords: Antiretroviral, drug-induced gynecomastia, efavirenz, HIV patient

Korespondensi: Nurfitri Bustamam, S.Si., M.Kes., M.Pd.Ked., Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta Selatan, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 12450, Indonesia, *email:* nurfitrifkupn@gmail.com

Naskah diterima: 28 Januari 2020, Diterima untuk diterbitkan: 2 September 2020, Diterbitkan: 29 September 2020

Pendahuluan

Ginekomastia adalah proliferasi glandula mammae laki-laki yang memiliki sifat jinak (*benign*). Proliferasi glandula subaerolar dan duktus (bukan jaringan adiposa) merupakan karakteristik dari ginekomastia. Pembesaran mammae umumnya lambat, dapat bilateral atau unilateral, simetris atau asimetris dengan ukuran bervariasi. Nyeri di sekitar puting merupakan simtom yang umum terjadi akibat proliferasi glandula mammae dan regangan jaringan.¹ Ginekomastia disebabkan berbagai macam etiologi yang mengakibatkan adanya ketidakseimbangan kadar atau kerja hormon estrogen dan androgen.^{1,2}

Sejumlah kasus ginekomastia dilaporkan berkaitan dengan terapi antiretroviral (ARV). Penelitian tentang efek samping obat pada pasien HIV dewasa yang mendapatkan terapi ARV di Jos University Teaching Hospital, Nigeria pada tahun 2010–2012 menemukan bahwa 7 dari 215 pasien (3,3%) mengalami ginekomastia.³ Penelitian serupa pada pasien *human immunodeficiency virus* (HIV) yang mendapatkan terapi ARV di Afrika Selatan pada periode 1 Januari 2010–31 Desember 2014 menemukan bahwa 219 dari 2.489 pasien (8,8%) mengalami ginekomastia.⁴ Penelitian efek samping obat lainnya di Zimbabwe pada pasien HIV yang mendapatkan terapi ARV pada periode 1 September 2012–31 Agustus 2016 menemukan bahwa 161 dari 882 pasien (18,2%) mengalami ginekomastia.⁵

Di Indonesia, hasil penelitian tentang efek samping terapi ARV pada pasien HIV di Klinik Teratai RSUP Dr. Hasan Sadikin periode Januari–Desember 2015 menyatakan bahwa sebanyak 3 dari 201 pasien (1,49%) mengalami ginekomastia. Akan tetapi, pada penelitian tersebut tidak dianalisis penyebab ginekomastia pada pasien; hanya disebutkan bahwa 71,6% subjek penelitian mendapatkan ARV *fixed-dose combination* (FDC) berisi tenofovir+lamivudine+efavirenz (TDF+3TC

+EFV). Subjek lainnya mendapat kombinasi obat zidovudine (AZT), 3TC, nevirapine (NVP); stavudine (D4T), 3TC, dan NVP; atau abacavir (ABC), 3TC, dan EFV.⁶

Hasil analisis efek samping obat di Afrika Selatan menunjukkan terdapat sejumlah ARV yang diduga menyebabkan ginekomastia pada pasien HIV, yaitu D4T, EFV, AZT, TDF, dan NVP.⁴ Di India, dilaporkan terjadinya ginekomastia bilateral pada seorang pasien HIV setelah 16 bulan diterapi dengan AZT. Regresi ginekomastia terjadi pada pasien tersebut setelah tiga bulan tidak lagi diterapi dengan AZT.⁷

Efavirenz merupakan ARV yang paling sering dilaporkan dalam sejumlah penelitian sebagai penyebab dari ginekomastia bilateral atau unilateral. Hasil penelitian di Malawi pada total 1.027 pasien dengan karakteristik median usia 44 tahun, 46,7% stadium III/IV, telah mendapat ARV selama 57 bulan, 88,2% menggunakan EFV, dan 9% *overweight/obese*, didapatkan prevalensi ginekomastia sebesar 6%. Sebagian besar pasien (85,5%) mengalami ginekomastia bilateral dan 83,6% disertai pembesaran puting.⁸ Dalam hasil penelitian lainnya di Zimbabwe pada 1.432 laki-laki dengan median usia 40 tahun yang mendapatkan terapi ARV yang mengandung EFV, ditemukan insiden ginekomastia yaitu sebesar 2,2%; 58% merupakan ginekomastia bilateral dan 75% terjadi dalam dua tahun setelah mendapat EFV. Regresi ginekomastia terjadi pada 85% kasus setelah tiga bulan tidak lagi diterapi dengan EFV.⁹

Rumah Sakit (RS) Pengayoman Cipinang merupakan rumah sakit rujukan di Jakarta Timur khususnya di lingkungan Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia (HAM) untuk kasus HIV/*acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). Di RS tersebut, terdapat sejumlah regimen ARV lini pertama yang dapat dipilih sebagai terapi pasien HIV. Dari hasil penelitian, terdapat beberapa regimen ARV tersebut yang dapat menyebabkan ginekomastia. Laporan

Gambar 1 Ginekomastia Bilateral Pada Tn. X

kasus ini mendeskripsikan kasus ginekomastia yang pertama kali ditemukan pada pasien HIV di RS Pengayoman, Cipinang. Laporan kasus ini telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical approval*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta (surat nomor B/2382/1/2020/KEPK). Pada penelitian ini, digunakan data yang diambil secara retrospektif dari rekam medis dan dianalisis menggunakan algoritma Naranjo. Diharapkan laporan kasus ini dapat menjadi rasional dalam menentukan pilihan regimen ARV.

Presentasi Kasus

Kasus pertama terjadi pada seorang laki-laki, Tn. X, berusia 34 tahun, HIV positif, mengalami pembesaran pada kedua payudara dan tidak nyeri. Pasien dirujuk dari LP Narkotik dengan riwayat pengobatan sebagai berikut: pada usia 21 tahun pasien putus obat ARV Duviral (AZT+3TC)+Nevir. Sepuluh tahun kemudian (pada usia 32 tahun), pasien mulai kembali mendapat terapi ARV dengan

FDC (TDF+3TC+EFV) dengan CD4 639 sel/mm³, BB 62 kg, TB 178 cm, status fungsional kerja, tidak terdapat gejala TB, serta tidak mendapatkan Cotrimoxazol dan Isoniazid untuk mencegah infeksi oportunistik. Pasien berpendidikan SMA, tidak bekerja, duda, dan mendapatkan risiko tertular HIV dari NAPZA suntik, status fungsional kerja, dan kepatuhan minum obat (*adherence*) 95% dengan pengawas minum obat ibu kandung. Dua tahun setelah diterapi dengan FDC (TDF+3TC+EFV), kedua payudara pasien mengalami pembesaran dengan diameter 5 cm tanpa disertai nyeri (Gambar 1). Pembesaran payudara diawali sebulan sebelumnya disertai nyeri skala 5 yang hilang timbul, sehingga pasien diberi asam mefenamat 3x1. Oleh karena payudara tidak lagi bertambah besar dan tidak ada keluhan lain yang mengganggu sehubungan dengan pembesaran payudara, pasien memilih tetap mengonsumsi FDC tersebut, meskipun sudah ditawarkan substitusi ARV (Gambar 2). Pasien rutin kontrol setiap bulan dengan BB berkisar 57–59 kg, stadium klinis III, status fungsional kerja, tidak ada

Gambar 2 Skematik Timeline Obat yang Digunakan Tn. X

gejala TB, *adherence* 95% dengan *viral load* (VL) tidak terdeteksi.

Kasus kedua terjadi pada seorang laki-laki, Tn. Y, 36 tahun, HIV positif mengeluh bahwa payudara kanan membesar dan terasa nyeri apabila ditekan. Riwayat pengobatan pasien sebagai berikut: pada usia 30 tahun, pasien mendapat terapi ARV Duviral (AZT+3TC)+EFV dan obat antituberkulosis (OAT) kasus baru selama 6 bulan di Rutan Salemba. Dua tahun kemudian, pasien dirujuk ke RS Pengayoman. Di RS Pengayoman, pasien juga mendapat terapi Duviral+EFV disertai Clindamycin 2x300 mg dan Cotrimoxazole 1x960 mg sebagai upaya pencegahan terhadap infeksi oportunistik. Pasien berpendidikan SMU, status bekerja, dan menikah dengan dua anak. Pasien mempunyai BB 43 kg, TB 155 cm, stadium klinis III, dan status fungsional kerja. Tingkat kepatuhan minum obat 95% dan setelah setahun terapi didapatkan CD4 271 sel/mm³. Pada saat kontrol 6 bulan kemudian, terdapat peningkatan CD4 menjadi 347 sel/mm³ dan 6 bulan berikutnya CD4 meningkat menjadi 416 sel/mm³ disertai VL yang tidak terdeteksi. Pasien mengalami pembesaran payudara kanan setelah 36 bulan terapi dengan

ARV Duviral+EFV, tidak nyeri dan tidak mengganggu. Oleh karenanya, terapi ARV tersebut tetap diteruskan hingga dua tahun. Akan tetapi, payudara kanan pasien semakin membesar hingga mencapai diameter 5 cm, keras, terasa nyeri, tidak keluar air susu, dan tidak ada pembesaran kelenjar di ketiak (*axillary lymphadenopathy*). Selanjutnya terapi EFV disubstitusi dengan Nevirral. Pada saat bersamaan, pasien juga mendapatkan terapi hepatitis C. Setahun menggunakan Duviral+Nevirral, ditemukan regresi ginekomastia. Namun, pasien mengeluh mata perih berair, mukosa mulut kering, dan badan gatal. Oleh karena itu, pengobatan menggunakan Nevirral dihentikan dan disubstitusi dengan Rilpivirine (RPV). Setelah 2 bulan diterapi dengan Duviral+RPV didapatkan VL pasien tidak terdeteksi dan tidak ada keluhan berkaitan dengan efek samping obat (Gambar 3).

Pembahasan

Tn. X pernah putus obat ARV Duviral+Nevirral dan tidak ada keluhan ginekomastia. Selanjutnya pasien mendapatkan terapi ARV FDC (TDF+3TC+EFV) dan setelah dua tahun

Gambar 3 Skematik Timeline Obat yang Digunakan Tn. Y

mengalami ginekomastia bilateral. Pasien menolak untuk substitusi obat dan selama 11 bulan selanjutnya ukuran payudaranya tidak semakin besar. Berdasarkan data riwayat minum obat dilakukan analisis menggunakan algoritma Naranjo¹⁰ dan didapatkan total skor 4. Oleh karenanya dapat disimpulkan bahwa Tn X cukup mungkin (*possible*) mengalami ginekomastia akibat EFV. Pada Tn. X, tidak ada keluhan berkaitan dengan ginekomastia. Meski demikian, agar tidak terjadi penurunan tingkat kepatuhan minum obat pasien akibat ginekomastia, substitusi ARV perlu menjadi pertimbangan.

Pada kasus kedua, Tn. Y, setelah 36 bulan mendapat Duviral+EFV terjadi ginekomastia unilateral. Selanjutnya regimen ARV pasien disubstitusi dengan Duviral+Neviral dan terjadi regresi ginekomastia setelah 12 bulan. Oleh karena terdapat keluhan efek samping obat, ARV pasien lalu disubstitusi kembali dengan Duviral+RPV. Dua bulan kemudian, didapatkan VL pasien tidak terdeteksi dan tidak ada keluhan berkaitan dengan efek samping obat. Berdasarkan data riwayat minum obat dilakukan analisis menggunakan algoritma Naranjo¹⁰ dan didapatkan skor total

5. Dapat disimpulkan bahwa Tn Y mungkin (*probable*) mengalami ginekomastia akibat EFV.

Rentang waktu terjadinya ginekomastia dan regresi pada dua kasus di RS Pengayoman ini serupa dengan hasil penelitian pada 51 kasus ginekomastia pasien yang menggunakan ARV EFV, yaitu dalam jangka waktu 15 (6–42) bulan. Sebagian besar (57%) pasien tersebut mengalami ginekomastia bilateral. Sebanyak 20 dari total 29 pasien (69%) yang bersedia diberikan substitusi EFV mengalami regresi ginekomastia.¹¹ Rentang waktu yang lebih singkat dilaporkan pada kasus lainnya yang menunjukkan ginekomastia unilateral pada pasien setelah mendapat EFV selama 9 bulan. Setelah empat minggu penghentian EFV, berdasarkan hasil pemeriksaan ultrasonografi didapatkan adanya regresi ginekomastia dari diameter glandula mammae 3 cm menjadi 1 cm disertai hilangnya keluhan nyeri.¹²

Laporan kasus lainnya menyebutkan terjadinya ginekomastia bilateral pada dua orang pasien HIV dengan infeksi tuberkulosis. Pasien pertama mendapatkan terapi ARV TDF+3TC+EFV dan pasien lainnya mendapat terapi ARV AZT+3TC+EFV. Kedua pasien

mengalami ginekomastia setelah mendapat OAT isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) dan etambutol (E). Selanjutnya kedua payudara pasien tidak semakin besar setelah pasien selesai menjalani terapi tuberkulosis. Berdasarkan temuan ini, diduga ginekomastia pada pasien tersebut terjadi akibat mekanisme sinergis antara penyakit HIV dan tuberkulosis ditambah terapi kedua penyakit tersebut.¹³

Namun demikian, penelitian yang lebih komprehensif membuktikan bahwa EFV menyebabkan ginekomastia, tanpa adanya faktor lain baik penyakit ataupun obat-obatan yang seringkali diberikan pada pasien HIV. Penelitian tersebut dilakukan terhadap lima pasien yang mendapatkan ARV mengandung EFV dan didiagnosis ginekomastia pada bulan November 2000 hingga Desember 2001. Pada penelitian tersebut, dilakukan pemeriksaan ultrasonografi dan/atau mammografi untuk mengonfirmasi diagnosis ginekomastia. Selain itu, pada pasien juga dilakukan pemeriksaan endokrin rutin yang mencakup pemeriksaan FSH, LH, prolaktin, testosteron, estradiol, dan dehydroepiandrosterone (DHEA). Semua pasien tidak mendapatkan pengobatan dan mempunyai penyakit yang diduga dapat menginduksi ginekomastia. Hasil penelitian menunjukkan ginekomastia terjadi setelah 4–15 bulan. Pada kelima kasus tersebut, regresi ginekomastia terjadi rata-rata 5 bulan setelah terapi dengan EFV dihentikan.¹⁴

Mekanisme induksi ginekomastia oleh EFV belum diketahui secara pasti. Terdapat sejumlah hipotesis yang dibuat, yaitu: 1) Efek langsung estrogenik EFV yang ditunjukkan melalui eksperimen bahwa EFV merangsang pertumbuhan lini sel kanker payudara MCF-7 dan ZR-75-1 melalui reseptor estrogen yang dimiliki kedua lini sel tersebut. Pada penelitian tersebut juga dibuktikan bahwa EFV berikatan dengan reseptor *estrogen-alpha*;¹⁵ 2) Peningkatan respons sitokin interleukin-2 dan 6 (IL-2 dan IL-6) yang dimediasi oleh sel T *helper*. Peningkatan kadar IL-2 dikaitkan

dengan proliferasi *in vitro* sel karsinoma mammae dan IL-6 dikaitkan dengan aktivitas aromatase yang menyebabkan peningkatan kadar estrogen yang merangsang pembesaran mammae; dan 3) Inhibisi enzim *cytochrome P-450* sehingga menyebabkan peningkatan rasio estrogen-androgen. Dari patomekanisme tersebut, ginekomastia yang diinduksi EFV dapat diterapi menggunakan Tamoxifen atau Raloxifene yang bekerja sebagai inhibitor reseptor estrogen, diberikan Anastrozole yang merupakan inhibitor enzim aromatase, pembedahan untuk kasus tertentu,¹⁶ atau ditawarkan substitusi ARV.

Keterbatasan yang terdapat pada laporan kasus ginekomastia ini adalah sumber data hanya berasal dari rekam medis yang mencatat hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik. Tidak dilakukan pemeriksaan penunjang berkaitan dengan kasus ginekomastia, misalnya hasil pemeriksaan ultrasonografi dan hormon untuk menjelaskan kemungkinan patomekanisme ginekomastia pada kasus tersebut. Laporan kasus ini menggunakan data yang dilihat secara retrospektif, sehingga juga terdapat keterbatasan dalam penggunaan algoritma Naranjo karena sejumlah butir pertanyaannya (yakni butir 4, 5, 6, 7 dan 10) tidak diketahui jawabannya.

Simpulan

Berdasarkan total skor Naranjo, dapat disimpulkan bahwa Tn. Y mungkin (*probable*) mengalami ginekomastia yang diakibatkan oleh EFV, sedangkan Tn. X cukup mungkin (*possible*) mengalami ginekomastia akibat EFV. Oleh karenanya, perlu dipertimbangkan substitusi EFV bagi pasien untuk menghindari penurunan tingkat kepatuhan minum obat akibat distres karena ginekomastia.

Pendanaan

Laporan kasus ini tidak didanai oleh sumber

hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Thiruchelvam P, Churchill W, Walker JN, Rose K, Lewis J, Al-Mufti R. Gynaecomastia. *Br Med J*. 2016;354:1–9. doi: 10.1136/bmj.i4833
2. Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi LD. Gynecomastia and hormones. *Endocrine*. 2017;55(1):37–44. doi: 10.1007/s12020-016-0975-9
3. Ogwuche L. Adverse drug reaction reports in an antiretroviral treatment centre in Jos, North Central Nigeria. *Br J Pharm Res*. 2014;4(6):714–21.
4. Birbal S, Dheda M, Ojewole E, Oosthuizen F. Adverse drug reactions associated with antiretroviral therapy in South Africa. *African J AIDS Res*. 2016;15(3):243–8. doi: 10.2989/16085906.2016.1191519
5. Masuka JT, Chipangura P, Nyambayo PP, Stergachis A, Khoza S. A comparison of adverse drug reaction profiles in patients on antiretroviral and antitubercular treatment in Zimbabwe. *Clin Drug Investig*. 2018;38(1):9–17. doi: 10.1007/s40261-017-0579-z
6. Puspasari D, Wisaksana R, Rovina R. Gambaran efek samping dan kepatuhan terapi antiretroviral pada pasien HIV di rumah sakit dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2015. *J Sistem Kesehatan*. 2018;3(4):175–81. doi: 10.24198/jsk.v3i4.18495
7. Sahoo HB, Kar P, Rath B. Gynecomastia in AIDS patient: An association with zidovudine treatment. *Apollo Med*. 2017;14(3):182–4. doi: 10.4103/am.am_24_17
8. Singano V, Amberbir A, Garone D, Kandionamaso C, Msonko J, Van Lettow M, et al. The burden of gynecomastia among men on antiretroviral therapy in Zomba, Malawi. *PLoS One*. 2017;12(11):1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0188379
9. Shawarira-Bote S, Shamu T, Chimbetete C. Gynecomastia in HIV-positive adult men receiving efavirenz-based antiretroviral therapy at Newlands clinic, Harare, Zimbabwe. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):715. doi: 10.1186/s12879-019-4332-5
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
11. Njuguna C, Swart A, Blockman M, Maartens G, Chisholm B, Stewart A, et al. Cases of antiretroviral-associated gynaecomastia reported to the National HIV & Tuberculosis Health Care Worker Hotline in South Africa. *AIDS Res Ther*. 2016;13(1):40. doi: 10.1186/s12981-016-0121-z
12. Rama SK, Chakraborty D, Nizami AI. Efavirenz induced gynaecomastia in a HIV male presenting with immunological and clinical failure on HAART: A case report. *Southeast Asian J Case Report Rev*. 2016;4(4):1901–9.
13. Kratz JD, El-Shazly AY, Mambuque SG, Demetria E, Veldkamp P, Anderson TS. Gynaecomastia in two men on stable antiretroviral therapy who commenced treatment for tuberculosis. *Malawi Med J*. 2016;28(4):185–7. doi: 10.4314/mmj.v28i4.8
14. Jover F, Cuadrado JM, Roig P, Rodríguez M, Andreu L, Merino J. Efavirenz-associated gynecomastia: Report of five cases and review of the literature. *Breast J*. 2004;10(3):244–6. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21392.x

15. Rukmangathen R, Brahmanapalli VD, Devulapalli M, Thammisetty DP, Bondalapati A, Shaik SB, et al. A case report on efavirenz induced gynaecomastia. *Indian J Pharm Pract.* 2017;10(3):223–6. doi: 10.5530/ijop.p10.3.45
16. Sikora MJ, Rae JM, Johnson MD, Desta Z. Efavirenz directly modulates the oestrogen receptor and induces breast cancer cell growth. *HIV Med.* 2010;11(9):603–7. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.0831.x