

PERINGATAN !!!

Bismillaahirrahmaanirrahiim

Assalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

- 1. Dokumen digital ini hanya digunakan sebagai bahan referensi.**
- 2. Cantumkanlah secara lengkap sumber referensi bila Anda mengutip dari dokumen ini.**
- 3. Plagiarisme** dalam bentuk apapun merupakan pelanggaran keras terhadap etika moral penyusunan karya ilmiah
- 4. Patuhilah etika penulisan karya ilmiah.**

Selamat membaca !!!

Wasalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

UPT PERPUSTAKAAN



DIAGNOSIS HIV PADA ANAK

DICKY SANTOSA

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
2011**

DIAGNOSIS HIV PADA ANAK

PENDAHULUAN

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan virus penyebab *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). Terdapat dua jenis HIV, yaitu HIV-1 dan HIV-2, dimana keduanya menyebabkan AIDS. Penyakit AIDS pertama kali ditemukan di Amerika Serikat pada tahun 1981 sebagai penyakit baru pada laki-laki homoseksual. HIV-1 pertama kali diidentifikasi oleh kelompok Montagnier di Institut Pasteur Paris pada tahun 1983 dari seorang penderita sindroma limfadenopati, sedangkan HIV-2 pertama kali juga diisolasi oleh kelompok Montaigner pada tahun 1986 dari seorang penderita AIDS berasal dari Afrika Barat.¹

WHO memperkirakan pada akhir Desember 1996 di seluruh dunia lebih dari 11 juta wanita telah terinfeksi oleh HIV, karena HIV dapat secara langsung ditularkan dari ibu yang terinfeksi HIV kepada bayinya selama kehamilan, persalinan dan melalui ASI, maka diperkirakan 2,6 juta anak juga telah terinfeksi oleh HIV ini.² Pada tahun 1997, 5,8 juta orang yang terinfeksi HIV dan 2,3 juta meninggal, termasuk di dalamnya 500.000 anak meninggal. Lebih dari 90% orang yang terinfeksi HIV tinggal di negara yang sedang berkembang, dan diperkirakan 350.000 bayi terinfeksi HIV melalui transmisi perinatal setiap tahunnya.¹

UNAIDS memperkirakan bahwa prevalensi global anak hidup dengan HIV pada 2005 adalah 2,3 juta (kisaran 1,7-3,5 juta). Kurang lebih 180.000 anak terinfeksi HIV tinggal di wilayah Asia Pasifik (kisaran 72,830-403,900). Dalam rangkaian terbatas sumber daya pengenalan dan pengasuhan anak terinfeksi HIV adalah tantangan karena beberapa alasan termasuk kurang sumber daya diagnostik, pengobatan dan pemantauan. Bila sumber daya tersedia, tetap ada banyak kerumitan dalam pemastian diagnosis HIV, pemantauan status kekebalan anak dan pemberian pilihan terapi antiretroviral (ART) yang fleksibel.^{1,2,3} Saat ini AIDS menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Berbagai kelainan yang ditimbulkannya seperti kelainan sistem pertahanan tubuh, sistem saraf pusat, kardiovaskular, gastrointestinal, ginjal, hematologi, kulit, keganasan, dan infeksi oportunistik. Pada sari kepustakaan ini akan dibahas mengenai etiologi, patogenesis, manifestasi klinik, diagnosis, infeksi HIV pada anak.³

ETIOLOGI

HIV tipe 1 (HIV-1) dan HIV tipe 2 (HIV-2) adalah anggota famili *Retroviridae*, genus *Lentivirus*, termasuk virus sitopatik, menyebabkan bermacam-macam penyakit pada beberapa spesies binatang.³ HIV merupakan virus RNA diploid rantai tunggal, dengan diameter 100-120 nm. Struktur gen dasarnya terdiri dari GAG (protein inti), POL (polimerase/*reverse transcriptase*) dan ENV (protein *envelope*).^{10,11,12,13}

Regio GAG mengkodekan protein inti virus (p24, p17, p9 dan p6), berasal dari prekursor p55.³ Pada membran bagian dalam terdapat protein (p) yaitu p17 yang merupakan kerangka atau matriks HIV. Pada inti HIV terdapat p24, enzim *reverse transcriptase* dan RNA. Protein p24 adalah protein pada inti HIV yang terutama dideteksi pada pemeriksaan antigen HIV.^{10,11,12,13}

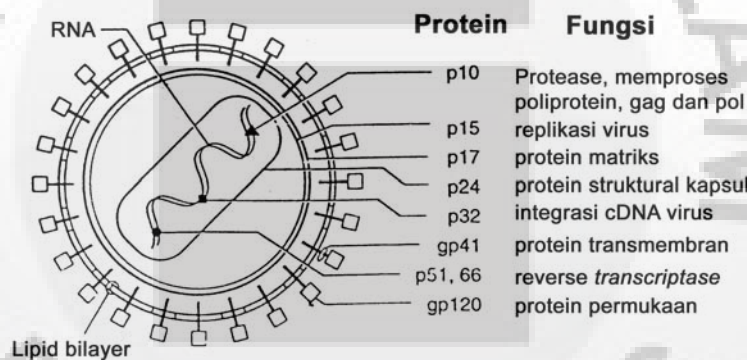
Regio POL mengkodekan enzim *reverse transcriptase* virus (p51), protease (p10) dan integrase (p32).³ Enzim *reverse transcriptase* adalah enzim yang mentranskrip RNA

virus menjadi DNA di dalam sel yang terinfeksi. Enzim integrase memfasilitasi bergabungnya DNA virus ke dalam DNA pejamu. Enzim protease berfungsi memotong protein inti virus pada saat pembentukan *bud* virus dari sel.¹ Hambatan pada enzim protease ini dapat menghambat infektivitas virus.^{10,11,12,13}

Regio ENV mengkodekan protein *envelope* virus yaitu gp120 dan gp41, yang berasal dari prekursor gp160. *Envelope* HIV merupakan membran yang terdiri dari dua lapis lipid. Pada membran bagian luar atau dinding HIV terdapat gp120 dan gp41. Glikoprotein gp120 adalah glikoprotein yang terdapat pada permukaan HIV yang dapat berikatan dengan sel yang memiliki reseptor permukaan CD4, reseptor CD4 ini ditemukan terutama pada limfosit T helper dan sel-sel monosit/makrofag. Glikoprotein gp41 ini sangat imunogenik sehingga dapat dipakai untuk mendeteksi anti- bodi HIV pada pemeriksaan assays diagnostik. Protein *envelope* virus gp120 dan gp41 memerankan suatu peran yang penting dalam transmisi vertikal.^{10,11,12,13}

Protein pengatur lainnya yang terlibat dalam proses transkripsi adalah TAT (p14), ekspresi mRNA virus adalah REV (p19), untuk mempertinggi infektifitas virus adalah NEF (p27), pelepasan virus adalah VPR (p15) dan sintesis DNA provirus adalah NIF (p23).^{10,11,12,13}

Adapun struktur HIV dapat digambarkan seperti di bawah ini:



Gambar 1. **Human Immunodeficiency Virus, Protein dan Fungsinya**
Dikutip dari Yogef R, 2000.¹⁰

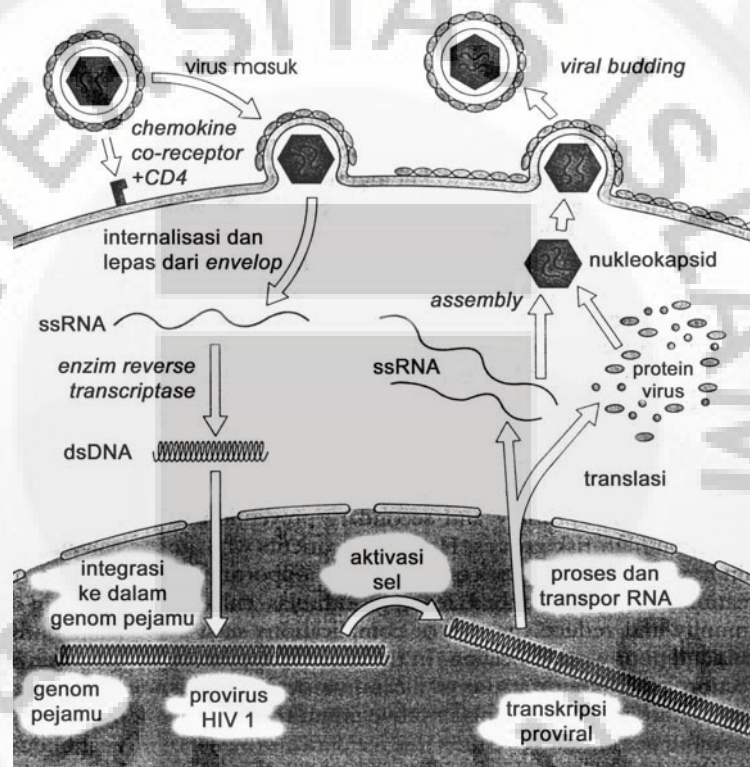
PATOGENESIS

Pada orang dewasa dan remaja, setelah HIV masuk ke dalam sirkulasi, viremia terjadi, menyebabkan gejala seperti flu pada 50-70%, sedangkan awal infeksi dan replikasi HIV pada anak tidak menampakkan akibat klinis. Viremia primer ini menyebabkan penyebaran virus ke berbagai organ, termasuk otak dan jaringan limfoid. HIV secara selektif terikat pada sel yang mengekspresikan molekul CD4⁺ pada permukaannya, terutama sel limfosit T helper (Sel CD4⁺), dan sel-sel monosit-makrofag. HIV dapat juga menginfeksi sel-sel lain yang mengandung CD4⁺ seperti: mikroglia, astrosit, oligodendro glia, dan jaringan plasenta yang mengandung sel-sel villi Hofbauer.^{11,12,13}

HIV menggunakan molekul CD4⁺ sebagai reseptor, gp120 pada *envelope* HIV terikat pada reseptor ini. Setelah terikat pada molekul CD4⁺ HIV masuk ke dalam sel pejamu, kemudian terjadi fusi antara membran HIV dengan membran sel pejamu diper-

antarai oleh gp41 HIV. Fusi ini menyebabkan HIV kehilangan *envelope* dan masuk ke dalam sel, enzim dalam nukleoprotein virus menjadi aktif dan siklus reproduksi virus mulai terjadi. Terjadi proses transkripsi dari RNA virus menjadi DNA rantai ganda dibantu oleh enzim *reverse transcriptase* virus. Kemudian DNA HIV ini dibawa masuk ke dalam inti sel pejamu dan bergabung dengan sel DNA pejamu dibantu oleh enzim integrase untuk membentuk provirus HIV. Provirus ini akan menghasilkan RNA virus baru, kemudian RNA provirus akan keluar dari inti sel pejamu dan mengalami translasi menghasilkan protein regulator HIV. Kemudian terjadi proses merangkai protein regulator, RNA dan nukleokapsid menghasilkan partikel virus baru. Partikel virus baru ini kemudian akan dilepaskan dari sel pejamu dengan suatu proses *budding* dari membran plasma sel pejamu dan akan menginfeksi sel pejamu yang lain.^{11,12,13}

Adapun siklus hidup HIV dapat dijelaskan seperti gambar di bawah ini :



Gambar 2. Siklus Hidup HIV. Dikutip dari Weller I, 2001¹⁰.

Sel-sel CD4⁺ yang terinfeksi HIV ini akan bermigrasi ke kelenjar getah bening, dimana menjadi aktif dan berproliferasi. Migrasi yang digerakkan oleh antigen ini dan akumulasi sel-sel CD4⁺ di dalam jaringan limfoid menyebabkan penurunan dramatis jumlah sel CD4⁺ dalam sirkulasi. Pada orang dewasa dan remaja terjadi limfadenopati generalisata.^{11,12,13}

Terdapat tiga kelainan mayor sistem pertahanan tubuh pada individu yang terinfeksi HIV, yaitu: penurunan jumlah dan fungsi sel CD4⁺, hiperaktifitas dan kelainan fungsi limfosit B, serta kelemahan monosit dan makrofag.^{11,12,13}

Adapun penurunan jumlah sel limfosit T CD4⁺ merupakan kelainan imunologik kardinal pada infeksi virus HIV.^{1,8} Jumlah total dan fungsi sel limfosit CD4⁺ yang menurun menyebabkan individu mudah terkena infeksi yang berat. Normalnya perbandingan sel limfosit T CD4 dan CD8 adalah 2:1, tetapi pada infeksi HIV perbandingan

ini terbalik menjadi 1:2. Bukti menunjukkan bahwa penurunan sel T helper CD4⁺ tidak hanya disebabkan efek sitopatik langsung, tetapi juga efek tidak langsung. Beberapa mekanisme sitolisis pada infeksi HIV yaitu: lisis dari sel yang terinfeksi, dampak dari akumulasi DNA virus yang tidak diintegrasikan dan mRNA virus yang tidak berfungsi dalam sitoplasma pejamu, interaksi intraseluler antara gp120 dan molekul CD4, serta hambatan maturasi sel T CD4⁺ di dalam timus oleh infeksi HIV. Sedangkan efek sitopatik tidak langsung melalui mekanisme: pembentukan sinsitium yaitu sel besar multinuklear akibat sel terinfeksi dapat terikat pada sel yang tidak terinfeksi oleh ikatan gp120-CD4. Perusakan otoimun yang diinduksi oleh HIV dimana setelah gp 120 terikat pada permukaan sel T CD4⁺ yang tak terinfeksi akan membuat sel ini mudah terserang oleh ADCC (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*), program apoptosis sel CD4⁺, hambatan maturasi sel T yang diinduksi oleh perubahan sitokin, dan sitotoksik spesifik normal terhadap sel yang terinfeksi virus.^{11,12,13}

Kehilangan fungsi sel T CD4⁺ pada individu yang terinfeksi HIV dapat dideteksi melalui penurunan respon proliferasi terhadap panggilan antigen, diikuti penurunan respon proliferasi terhadap sel allogenik, dan akhirnya penurunan respon proliferasi terhadap mitogen.^{11,12,13}

Individu yang terinfeksi oleh HIV memiliki kelainan fungsi sel B yang signifikan, termasuk aktivasi sel B poliklonal dengan peningkatan kadar imunoglobulin serum (hipergammaglobulinemia). Karena aktivasi sel B poliklonal, autoantibodi dapat juga meningkat dan menyebabkan gangguan otoimun seperti *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP) atau *immune neutropenia*. Karena hipergammaglobulinemia umum terjadi pada anak yang terinfeksi HIV, maka hal ini dapat membantu sebagai penanda pengganti adanya infeksi HIV pada anak simtomatik, dimana tes diagnostik spesifik tak dapat dilakukan atau sangat mahal. Hipogammaglobulinemia sangat jarang.^{11,12,13}

Monosit dan makrofag mempunyai konsentrasi molekul CD4 yang rendah pada permukaan selnya, sehingga mereka dapat terinfeksi oleh HIV, tetapi relatif resisten terhadap efek sitopatik HIV. Makrofag dapat memakan virus tapi tidak mampu mematikannya, HIV mampu hidup didalamnya dan membuat sel-sel ini menjadi reservoir bagi HIV. HIV dapat ditransportasikan oleh fagosit terinfeksi yang bersirkulasi ini menuju organ lain seperti paru-paru dan otak. Makrofag terinfeksi akan mengalami perubahan aktivitas biologi: produksi sitokin menurun, gangguan pada kemotaksis, aktivitas mikrobisidal dan fungsi presentasi antigen.^{11,12,13}

Terdapat tiga pola penyakit berbeda yang telah diketahui pada anak-anak, yaitu:

1. Pola pertama: perkembangan penyakit yang cepat, terjadi pada 15-25% bayi baru lahir terinfeksi HIV, dengan onset gejala dan AIDS pada beberapa bulan pertama kehidupan, dan bila tidak diobati umur median dapat bertahan hidup adalah 6-9 bulan. Hal ini terjadi karena infeksi intrauterin. Kebanyakan anak pada kelompok ini mempunyai kultur HIV positif dan atau virus dapat dideteksi dalam plasma pada 48 jam pertama kehidupan. Jumlah virus dengan cepat meningkat dan mencapai puncaknya pada usia 2-3 bulan.^{9,11,12}
2. Pola kedua: perkembangan penyakit yang lambat, terjadi pada mayoritas bayi baru lahir terinfeksi secara perinatal (60-80%), dengan umur median dapat bertahan hidup adalah 6 tahun. Kebanyakan penderita pada kelompok ini mempunyai hasil kultur HIV atau tes PCR negatif pada minggu pertama kehidupan, dipertimbangkan

terinfeksi intrapartum. Jumlah virus meningkat sekitar usia 2-3 bulan dan menurun perlahan-lahan selama lebih dari 24 bulan.^{9,11,12}

3. Pola ketiga penyakit menyebabkan penderita dapat bertahan hidup lebih lama, terjadi pada persentase kecil (< 5%) dari anak terinfeksi secara perinatal, yang mempunyai perkembangan penyakit minimal dengan jumlah CD4⁺ normal dan jumlah virus yang rendah selama lebih dari 8 tahun.^{9,11,12}

MANIFESTASI KLINIK

Manifestasi klinik infeksi HIV sangat luas di antara bayi, anak-anak, dan remaja. Pada kebanyakan bayi, pemeriksaan fisik setelah lahir normal. Gejala awal mungkin samar, seperti limfadenopati dan hepatosplenomegali, atau nonspesifik seperti gagal tumbuh, diare kronik atau rekuren, pnemonia interstisial, *oral thrush*; gejala ini mungkin dapat dibedakan hanya karena persistensinya.^{9,10,11,12,13}

Infeksi bakteri berulang dan ensefalopati sering merupakan manifestasi awal dari penyakit HIV pada anak. Namun infeksi oportunistik berat terjadi terutama pada anak dengan kerusakan sistem imun stadium lanjut. Pada anak dan dewasa, infeksi HIV menyebabkan kerusakan progresif dari arsitektur kelenjar getah bening, dengan hilangnya kemampuan menyaring dan menangkap partikel virus dari sirkulasi perifer; ditunjukkan dengan meningkatnya viremia pada penyakit stadium lanjut. Kerusakan berat fungsi imun humoral dan seluler mempengaruhi pejamu yang terinfeksi HIV menjadi mudah terkena infeksi oportunistik dan neoplasma.^{9,10,11,12,13}

Anak yang terinfeksi HIV dapat mengalami kelainan seperti berikut ini:

1. Ensefalopati dan Neuropati perifer

Ensefalopati merupakan penyakit yang paling merusak pada anak dengan infeksi HIV, terjadi pada 40% sampai 90 % anak terinfeksi HIV. Dengan onset median pada usia 19 bulan. Ditandai dengan defisit motorik atau kognitif, kemunduran perkembangan neurologis yang progresif, statis, atau subakut. Beberapa anak berkembang menjadi paraparesis spastis yang sangat nyeri, sedang yang lainnya dapat berupa kelainan tingkah laku atau masalah belajar di sekolah. Defisit neurologis fokal dan kejang jarang terjadi pada ensefalopati HIV. Hal ini terjadi mungkin karena adanya proses patologis seperti tumor, infeksi oportunistik atau *stroke*. Dari pemeriksaan *CT Scan* atau *MRI* ditemukan khas adanya atrofi korteks, peningkatan ukuran ventrikel, kalsifikasi basal ganglia, dan kelainan lapisan putih frontal. Kalsifikasi intraserebral secara eksklusif terlihat pada anak yang mendapat penyakit secara vertikal. Selain itu dapat terjadi degenerasi saluran kortikospinal, gangguan mielinisasi medulla spinalis. Sedangkan neuropati perifer dapat berupa rasa geli atau baal pada tangan atau kaki, hal ini terjadi pada umumnya karena efek samping obat antiretrovirus.^{10,11,17}

2. Infeksi

a. Infeksi bakteri

Infeksi bakteri serius berulang seperti meningitis, sepsis dan pnemonia, adalah khas untuk infeksi HIV pada anak. Bakteri yang paling sering menyerang adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Bisa juga disebabkan oleh *Salmonella spp.* Atau *Pseudomonas spp.*^{10,11,17}

b. Infeksi *Mycobacterial*

Diagnosis *M. tuberculosis* pada anak yang terinfeksi HIV sulit karena anergi yang disebabkan AIDS, tes mantoux negatif meskipun anak terinfeksi *M. tuberculosis*. Infeksi mikobakterial atipikal, terutama dengan *Mycobacterium avium* complex (MAC), dapat menyebabkan penyakit diseminata pada anak terinfeksi HIV dengan penekanan imunologis berat. MAC ditandai dengan demam, malaise, kehilangan berat badan, keringat malam, diare, nyeri perut, jarang perforasi usus, atau ikterik (karena obstruksi saluran empedu oleh limfadenopati).^{10,11,17}

c. Infeksi virus

Infeksi virus, terutama virus herpes menyumbang angka kesakitan dan kematian pada anak terinfeksi HIV. Infeksi *Cytomegalovirus* (CMV) dapat menyebabkan infeksi diseminata atau terlokalisir, seperti retinitis, esofagitis, gastritis dengan stenosis pilorus, hepatitis, pneumonitis, enterokolitis, dan ensefalitis. Virus varisela zoster dapat menyebabkan varisela kronis pada pasien terinfeksi HIV. Infeksi herpes simpleks bisa ringan sampai dengan berat. Virus Epstein-Barr dapat menyebabkan limfadenopati, dengan atau tanpa bersamaan dengan *lymphocytic interstitial pneumonitis* (LIP) atau parotitis. Infeksi virus campak menyebabkan angka kematian yang tinggi dan dapat terjadi tanpa ruam yang khas dan menyebar sampai paru-paru dan otak. *Respiratory syncytial virus* (RSV) dan adenovirus ditemukan pada infeksi atau penyebaran virus yang persisten atau kronis.^{10,11,17}

d. Infeksi jamur

Candidiasis oral dan esofagitis adalah umum terjadi pada anak terinfeksi HIV, menyebabkan anoreksia, disfagia, muntah dan demam. Histoplasmosis diseminata, *coccidiomycosis*, atau *cryptococcosis* jarang pada pasien anak tetapi mungkin terjadi pada daerah endemis.^{10,11,17}

e. Infeksi parasit

Pneumocystis carinii pneumonia (PSP) adalah penyakit yang merupakan indikator AIDS terjadi pada 38% kasus anak yang dilaporkan kepada CDC pada tahun 1993, penyebab kematian utama pada anak terinfeksi HIV yang berumur kurang dari 1 tahun, dengan insiden puncak pada usia antara 3 dan 6 bulan. Gejala klinis klasik adalah serangan demam akut, takipneu, dispneu, dan hipoksemia yang progresif. Dari foto Rontgen dada ditemukan infiltrat interstitial atau penyakit alveolus difusa, kadang terlihat efusi pleura atau infiltrat lobaris.^{10,11,17}

3. Kelainan pada Saluran Pernapasan

Infeksi saluran napas atas rekuren seperti otitis media dan sinusitis sangat umum terjadi. Kuman penyebab tersering adalah *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, patogen yang jarang: *P. aeruginosa*, jamur, atau kuman anaerob, yang bila terjadi dapat menjadi kronik dan menyebabkan komplikasi seperti sinusitis invasif dan mastoiditis. *Lymphocytic interstitial pneumonitis* (LIP) adalah kelainan saluran pernapasan bawah kronik yang paling sering, terjadi pada 30-50% anak terinfeksi HIV. LIP adalah hiperplasia kelenjar limfe pada epitel bronkus dan bronkiolus yang sering menyebabkan sumbatan kapiler alveolus, berkembang selama berbulan-bulan sampai dengan tahunan. Penyebab LIP belum jelas, namun diduga berkaitan dengan infeksi virus Epstein-Barr. Kebanyakan anak terinfeksi HIV simptomatik mengalami paling sedikit satu kali episode pneumonia, kuman tersering

adalah : *S. pneumoniae*, *P. carinii pneumonia* adalah infeksi oportunistik tersering. Infeksi bisa juga disebabkan oleh CMV, *P.aeruginosa*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *RSV*, *influenzae*, *parainfluenzae*, atau *adenovirus*. Tuberkulosis paru atau ekstrapulmoner sering dilaporkan pada anak terinfeksi HIV, tapi lebih sering pada orang dewasa.^{10,11,17}

4. Kelainan pada Sistem Kardiovaskular

Insiden manifestasi kardiovaskular yang akurat masih kontroversi, diperkirakan sekitar 20% anak terinfeksi HIV mempunyai beberapa tingkat keterlibatan jantung. Gangguan hemodinamik, disritmia, kelainan fungsi ventrikel kiri, gagal jantung kongestif kronik adalah penemuan klinis tersering. Insidens kardiomiopati pada anak terinfeksi HIV dilaporkan antara 14% dan 93% dan terjadi pada stadium penyakit HIV lanjut.^{10,11,12,17}

5. Kelainan pada Saluran Gastrointestinal dan Hepatobilier

Manifestasi oral dari penyakit HIV termasuk kandidiasis eritematosa atau pseudomembranosa, penyakit periodontal (seperti: gingivitis ulseratif, atau periodonti- tis), penyakit kelenjar air liur (pembengkakan, xerostomia) dan yang jarang adalah *hairy leukoplakia* dan ulserasi. Keterlibatan saluran gastrointestinal bawah adalah umum pada anak yang terinfeksi HIV dan dapat disebabkan oleh bakteri (*Salmonella*, *Campylo bacter*, *MAC*), protozoa (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *microsporidia*, dan *Giardia*), virus (CMV, virus herpes simpleks, rotavirus), jamur (*Candida*). Enteropati AIDS, suatu sindrom malabsorpsi, dengan atrofi villi parsial disebabkan langsung oleh infeksi HIV pada usus. Intoleransi disakarida umum terjadi pada anak terinfeksi HIV dengan diare kronik. Gejala klinis tersering dari penyakit gastrointestinal adalah diare rekuren atau kronik dengan malabsorpsi, nyeri perut, disfagia, dan gagal tumbuh. Kelainan yang lain adalah peradangan hati kronis, pankreatitis, kolesistitis, infeksi oportunistik oleh MAC atau CMV.³ Suatu sindrom klinis yang ditandai dengan kolestasis dan hepatitis mungkin merupakan manifestasi pertama dari penyakit HIV didapat secara vertikal pada beberapa anak, sebelum terjadi penurunan jumlah sel CD4.^{10,11,12,17}

6. Kelainan Ginjal

Nefropati jarang terjadi pada infeksi HIV. Diduga merupakan efek langsung dari HIV pada sel epitel ginjal, faktor lain adalah kompleks imun, hiperviskositas darah (sekunder dari hiperglobulinemia), dan efek nefrotoksik obat. Glomerulosklerosis fokal berkembang menjadi gagal ginjal dalam waktu 6 sampai 12 bulan. Sindrom nefrotik merupakan manifestasi klinik penyakit ginjal tersering, tetapi sering resisten terhadap steroid dan hanya mengalami remisi dengan pengobatan siklosporin.^{10,11,12,17}

7. Kelainan Hematologis

Pada penderita infeksi HIV dapat terjadi kelainan hematologik di darah tepi dan sumsum tulang. Di darah tepi dapat terjadi sitopenia berupa anemia, leukopenia, trombositopenia atau kombinasi, sedangkan di tingkat sumsum tulang terjadi gangguan hematopoiesis berupa kombinasi diseritropoesis, disgranulopoesis, dismegalokariosis. Kelainan tersebut terjadi melalui berbagai mekanisme, yaitu sebagai akibat langsung infeksi HIV, infiltrasi sumsum tulang oleh infeksi oportunistik atau keganasan, serta pengaruh dari obat untuk infeksi HIV.^{10,11,12,17}

Anemia terjadi pada 20-70% anak terinfeksi HIV, lebih umum pada anak dengan AIDS. Anemia disebabkan karena infeksi kronis, gizi buruk, fenomena otoimun,

sindrom hemofagositik disebabkan oleh virus, aplasia sel darah merah akibat parvovirus B19, atau karena efek samping obat antiretrovirus.^{10,17}

Leukopeni terjadi pada 26-38% pasien yang tidak diobati. Neutropenia (*absolut neutrophil count* < 1500 sel/mm³) terjadi pada 43% penderita. Fungsi limfosit, neutrofil dan monosit terganggu oleh infeksi HIV dan menghasilkan kelainan seperti pada gangguan imunitas selular dan humoral. Kelainan ini ditandai oleh terjadinya infeksi oportunistik, keganasan dan respons yang buruk terhadap program imunisasi.^{10,11,12,17}

Trombositopenia terjadi pada 10-20% penderita. Penyebabnya dapat imunologik, efek samping obat antiretrovirus atau tidak diketahui. Pada stadium lanjut dapat terjadi gangguan faktor pembekuan yang tergantung pada vitamin K yaitu faktor II, VII, IX, dan X dan menyebabkan koagulopati.^{10,11,12,17}

8. Keganasan

Penyakit keganasan dilaporkan sangat jarang pada anak terinfeksi HIV, karena hanya terjadi pada 2% anak dibandingkan dengan orang dewasa yang berjumlah 14%. Jenis tersering adalah Limfoma non Hodgkin's dan leiomyosarkoma, dikaitkan dengan infeksi virus Epstein-Barr. Sarkoma Kaposi sangat jarang pada anak yang terinfeksi HIV.^{10,11,12,17}

9. Kelainan kulit

10. Manifestasi pada kulit umum terjadi dan dapat disebabkan oleh infeksi (bakteri, virus, jamur, parasit), peradangan, defisiensi gizi, keganasan atau karena obat.^{10,11,12,17}

LABORATORIUM

Diagnosis AIDS ditegakkan selain berdasarkan gejala klinis, juga hal ini sangat tergantung pada konfirmasi laboratorium. Diagnosis infeksi HIV berdasarkan penemuan laboratorium utama yang tertera pada Tabel 1 di bawah ini

Tabel 1. Penemuan Laboratorium Utama pada Infeksi HIV Anak

Adanya antibodi anti-HIV (dikonfirmasi dengan Western Blot atau radioimmunoassay)
Isolasi virus HIV
<i>Polymerase chain reaction</i> (PCR) HIV
Hipergammaglobulinemia poliklonal
Penurunan jumlah CD4 dan rasio CD4 : CD8
Hilangnya imunitas seluler (anergi)
Lemahnya respon antibodi terhadap perubahan antigen
Pemeriksaan cairan serebrospinal positif (pleositosis, peningkatan kadar protein)
IgA anti HIV
Trombositopenia
Leukopenia
Coombs'test positif untuk anemia

Dikutip dari Wara DM, 1995^{10,11,12,17}

Diagnosis yang dapat dipercaya untuk anak berumur > 18 bulan berdasarkan hasil tes *enzim linked immunoassay* positif dan tes penentu (seperti: Western Blot, *indirect fluorescent antibody test*). Meskipun diagnosis infeksi HIV pada bayi dipersulit dengan

adanya antibodi ibu yang ditransmisikan melalui plasenta dan dapat terukur pada anak dengan umur median 13,3 bulan (berkisar antara 10,4 sampai 15,6 bulan). Seorang anak berumur kurang dari 18 bulan yang diketahui seropositif HIV atau yang dilahirkan dari ibu terinfeksi HIV dipertimbangkan terinfeksi bila anak mempunyai hasil positif pada 2 bagian berbeda (kecuali darah tali pusat) dari satu atau lebih tes deteksi HIV berikut: kultur HIV, PCR HIV, atau antigen HIV (p24) atau anak dengan kriteria diagnosis AIDS berdasarkan definisi AIDS pada surveilans tahun 1987. Karena IgG anti HIV dapat melampaui barrier plasenta, maka tes antibodi IgG positif tidak dapat dipakai untuk diagnosis pasti infeksi HIV pada bayi kurang dari 18 bulan. Penggunaan tes antibodi IgA anti HIV pada bayi kurang dari 18 bulan lebih sensitif dan dapat membantu untuk mendiagnosis infeksi HIV, dilaporkan sensitivitas 50-60% pada bayi 3 bulan dan 60-100% pada bayi 6 bulan.^{5,6,7}

DEFINISI DAN DIAGNOSIS

Definisi AIDS pada anak berumur kurang dari 13 tahun sudah mengalami beberapa perbaikan, terakhir pada tahun 1994. Definisi terbaru berdasarkan penurunan jumlah limfosit T CD4⁺ sesuai umur (lihat Tabel 2) dan tingkat gejala klinik dibedakan menjadi tiga tingkat: ringan, sedang dan berat (lihat Tabel 3). Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4, sistem klasifikasi baru mencakup mulai dari stadium tanpa gejala klinik atau kegagalan immunologis (N0) sampai dengan stadium dengan gejala klinik dan penekanan immunologis yang berat (C3).^{4,9}

Tabel 2. Kategori immunologis berdasarkan jumlah limfosit T CD4⁺ sesuai umur dan persentase limfosit total

Kategori immunologis	Umur anak					
	<12 bulan		1-5 tahun		6-12 tahun	
	Sel/mm ³	(%)	sel/mm ³	(%)	sel/mm ³	(%)
1. Tanpa bukti penekanan	≥ 1500	(≥25)	≥ 1000	(≥25)	≥ 500	(≥25)
2. Bukti penekanan sedang	750-1499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3. Penekanan berat	< 750	(<15)	< 500	(<15)	< 200	(<15)

Dikutip dari Mueller, 1997^{8,14,15,16,17}

Tabel 3. Kategori Klinis Anak dengan Infeksi HIV

Kategori N: tanpa gejala

Anak yang tidak mempunyai tanda atau gejala yang dipertimbangkan akibat dari infeksi HIV, atau mempunyai hanya satu gejala dari kondisi yang tercantum dalam kategori A.

Kategori A : gejala ringan

Anak dengan 2 atau lebih kondisi yang tertera di bawah ini, tetapi tanpa kondisi yang tercantum dalam kategori B dan C, yaitu:

- Limfadenopati (≥ 0,5 cm pada > 2 tempat; bilateral = satu tempat)
- Hepatomegali
- Splenomegali

-
- Dermatitis
 - Parotitis
 - Infeksi pernapasan atas yang menetap atau berulang, sinusitis, atau otitis media

Kategori B : gejala sedang

Anak yang mempunyai gejala selain dari kategori A atau C yang berhubungan dengan infeksi HIV. Contoh kategori B (tetapi tidak terbatas pada yang tertera di bawah ini) sebagai berikut:

- Anemia ($< 8\text{g/dl}$), neutropenia ($< 1000\text{ sel/mm}^3$), atau trombositopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) menetap ≥ 30 hari
- Meningitis bakterialis, pneumonia, atau sepsis (episode tunggal)
- Kandidiasis, *oropharyngeal thrush*, menetap (> 2 bulan) pada anak usia > 6 bulan
- Kardiomiopati
- Infeksi Cytomegalovirus, dengan onset sebelum usia 1 bulan
- Diare, rekuren atau kronik
- Hepatitis
- Stomatitis virus Herpes simplex (HSV), rekuren (> 2 episode dalam 1 tahun)
- Bronkhitis HSV, pneumonitis, atau esofagitis dengan onset usia < 1 bulan
- Herpes zoster melibatkan paling sedikit 2 episode berbeda atau lebih dari satu dermatom
- Leiomyosarkoma
- *Lymphoid interstitial pneumonia* (LIP) atau *pulmonary lymphoid hyperplasia complex*
- Nefropati
- Nokardiosis
- Demam persisten (> 1 bulan)
- Toksoplasmosis, onset sebelum usia 1 bulan
- Varisela diseminata

Kategori C: gejala berat

Anak yang mempunyai beberapa kondisi yang tercantum dalam definisi kasus AIDS (kecuali LIP) menurut surveilans tahun 1987, sebagai berikut:

- Infeksi bakteri serius, multipel atau rekuren (suatu kombinasi paling sedikit 2 kali infeksi yang tegak berdasarkan kultur dalam periode 2 tahun, seperti: septikemia, pneumonia, meningitis, infeksi tulang atau sendi, abses organ dalam atau rongga badan (kecuali otitis media, abses kulit superfisial atau mukosa, dan pembengkakan karena kateter)
 - Kandidiasis, esofagus atau saluran pernapasan (contoh: bronkus, trakea, paru-paru) *Coccidiomycosis*, diseminata (pada tempat selain atau sebagai tambahan dari paru-paru atau kelenjar getah bening leher atau hilus)
 - *Cryptococcosis*, di luar saluran pernapasan
 - *Cryptosporidiosis* atau *isosporidiosis* dengan diare menetap > 1 bulan
 - Penyakit Cytomegalovirus dengan onset gejala pada usia > 1 bulan (pada tempat selain hati, limfa, atau kelenjar getah bening)
 - Ensefalopati, paling sedikit 1 dari penemuan progresif berikut dan ada pada paling sedikit 2 bulan tanpa disertai penyakit yang bersamaan selain infeksi HIV yang dapat menjelaskan penemuan tersebut, yaitu: gagal tumbuh kembang atau kehilangan kemampuan intelektual berdasarkan standar skala perkembangan atau tes neuropsikologis; kerusakan pertumbuhan otak atau mikrosefali didapat yang ditunjukkan dengan pengukuran lingkaran kepala atau atrofi otak ditunjukkan dengan *CT Scan* atau *MRI* (pemeriksaan serial diperlukan untuk anak < 2 tahun): defisit motorik simetris didapat dengan ≥ 2 gejala berikut: paresis, refleksi patologis, ataksia, atau gangguan berjalan.
 - Infeksi virus Herpes simplex menyebabkan suatu ulkus mukokutan yang menetap > 1 bulan atau bronkhitis, pneumonitis, atau esofagitis yang lama mempengaruhi anak usia > 1 bulan
 - Histoplasmosis, diseminata (pada tempat selain atau sebagai tambahan paru-paru, atau kelenjar getah bening leher atau hilus)
 - Sarkoma Kaposi
 - Limfoma, primer, atau dalam otak
 - Limfoma, kecil, *non-cleaved cell* (contoh: Burkitt) atau immunoblastik atau limfoma sel besar dari sel B atau fenotif immunologis yang tidak diketahui.
 - *M. tuberculosis*, diseminata atau ekstra paru
-

- *Mycobacterium*, spesies lain atau spesies tak teridentifikasi, diseminata (pada tempat selain atau sebagai tambahan dari kulit, paru-paru, kelenjar getah bening leher atau hilus)
- *MAC* atau *M. kansasii*, diseminata (pada tempat selain atau sebagai tambahan dari kulit, paru-paru, kelenjar getah bening leher atau hilus)
- *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP)
- Leukoensefalopati multifokal progresif
- Septikemia *Salmonella* (nontifoid), rekuren
- Toksoplasmosis otak pada anak > 1 bulan
- *Wasting syndrome* dengan tidak adanya penyakit selain infeksi HIV yang dapat menerangkan penemuan berikut: kehilangan BB menetap > 10 % dari BB awal atau menurun melampaui paling sedikit 2 dari garis persentil berikutnya pada daftar BB terhadap umur untuk anak usia ≥ 1 tahun atau untuk anak ≥ 5 tahun berdasarkan persentil pada daftar BB terhadap tinggi pada 2 pengukuran berurutan ≥ 30 hari disertai diare kronik (paling sedikit 2 kali b.a.b / hari selama ≥ 30 hari, intermiten atau konstan)

Dikutip dari Mueller 1997^{8,14,15,16,17}

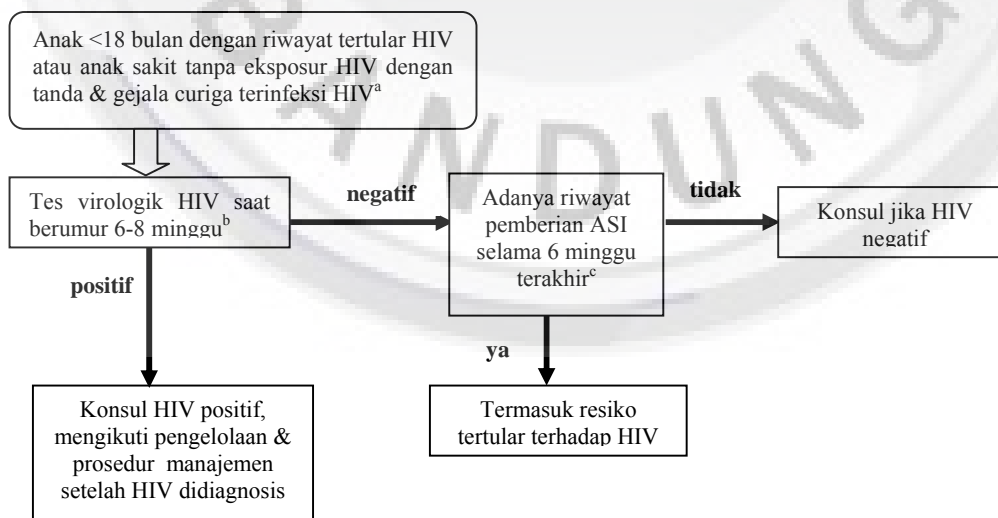
Tabel 4. Klasifikasi HIV Anak

Kategori immunologis	Kategori klinis, berdasarkan gejala dan tanda			
	N (Tanpa)	A (ringan)	Sedang (B)	Berat (C)
1. Tanpa bukti penekanan	N1	A1	B1	C1
2. Penekanan sedang	N2	A2	B2	C2
3. Penekanan berat	N3	A3	B3	C3

Dikutip dari: Mueller, 1997^{8,14,15,16,17}

Diagnosis infeksi HIV pada bayi dan anak yang berusia kurang dari 18 bulan.

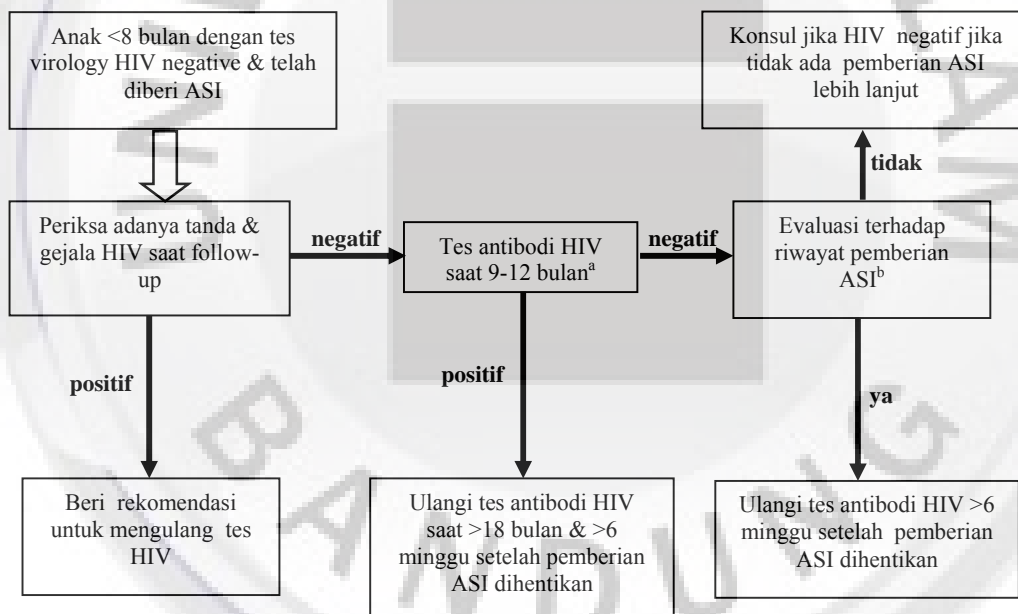
1. Diagnosis infeksi HIV pada bayi dan anak yang berumur kurang dari 18 bulan dengan riwayat tertular HIV tidak diketahui.



Keterangan:

- ^a Jika gejala HIV tidak ada, tergantung dari tes terhadap ibu sebelum dilakukannya tes virologi pada anak. Jika tes ibu negatif terhadap HIV, cari faktor resiko lain terhadap transmisi HIV.
- ^b Anak yang diberi ASI termasuk resiko tertular infeksi HIV, oleh karena itu infeksi HIV pada umur tersebut dapat dibuktikan setelah pemberian ASI dihentikan pada > 6 minggu.
- ^c Tes virologi termasuk deteksi PCR DNA HIV atau RNA HIV atau *ultra-sensitive p24 antigen* (Up24 Ag), Kultur darah perifer virus HIV mononuklear. Tes virologi dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis infeksi HIV untuk semua umur. Anak <18 bulan memperoleh antibodi HIV ibu, yang akan mempersulit untuk menginterpretasikan hasil tes positif antibodi HIV, oleh karena itu, hanya tes virologi yang direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis infeksi HIV pada usia tersebut. Idealnya, tes virologi yang ke-2 pada sampel yang terpisah harus dilakukan untuk menegakkan hasil tes positif HIV.^{8,14,15,16,17,}

2. Diagnosis infeksi HIV pada bayi dan anak kurang dari 18 bulan yang telah diberi ASI.

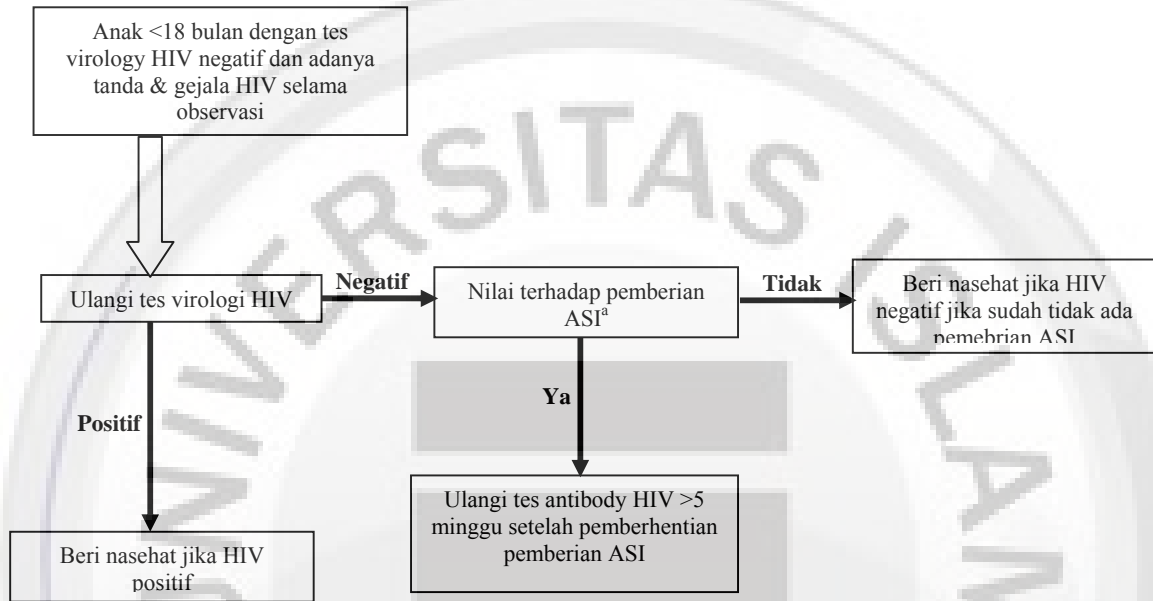


Keterangan:

- ^a Tes antibodi HIV (HIV ELISA, *rapid test*, *Western Blot*) dapat digunakan untuk membuktikan infeksi pada anak usia 9-12 bulan. Saat usia 9 bulan terdapat ± 74% anak yang tidak terinfeksi HIV, dan usia 12 bulan, ± 96% anak yang tidak terinfeksi dengan hasil tes antibodi HIV negatif.
- ^b Anak yang telah diberi ASI mempunyai resiko terinfeksi HIV, oleh karena itu infeksi HIV dapat dibuktikan hanya setelah pemberian ASI dihentikan selama >6 minggu

^c Orang tua harus berkonsultasi jika anaknya dicurigai terinfeksi HIV. Tetapi kemungkinan anaknya tertular ± 4-26% tergantung usia anak saat diperiksa. Konfirmasi tes antibodi HIV diperlukan saat usia 18 bulan.^{8,14,15,16,17}

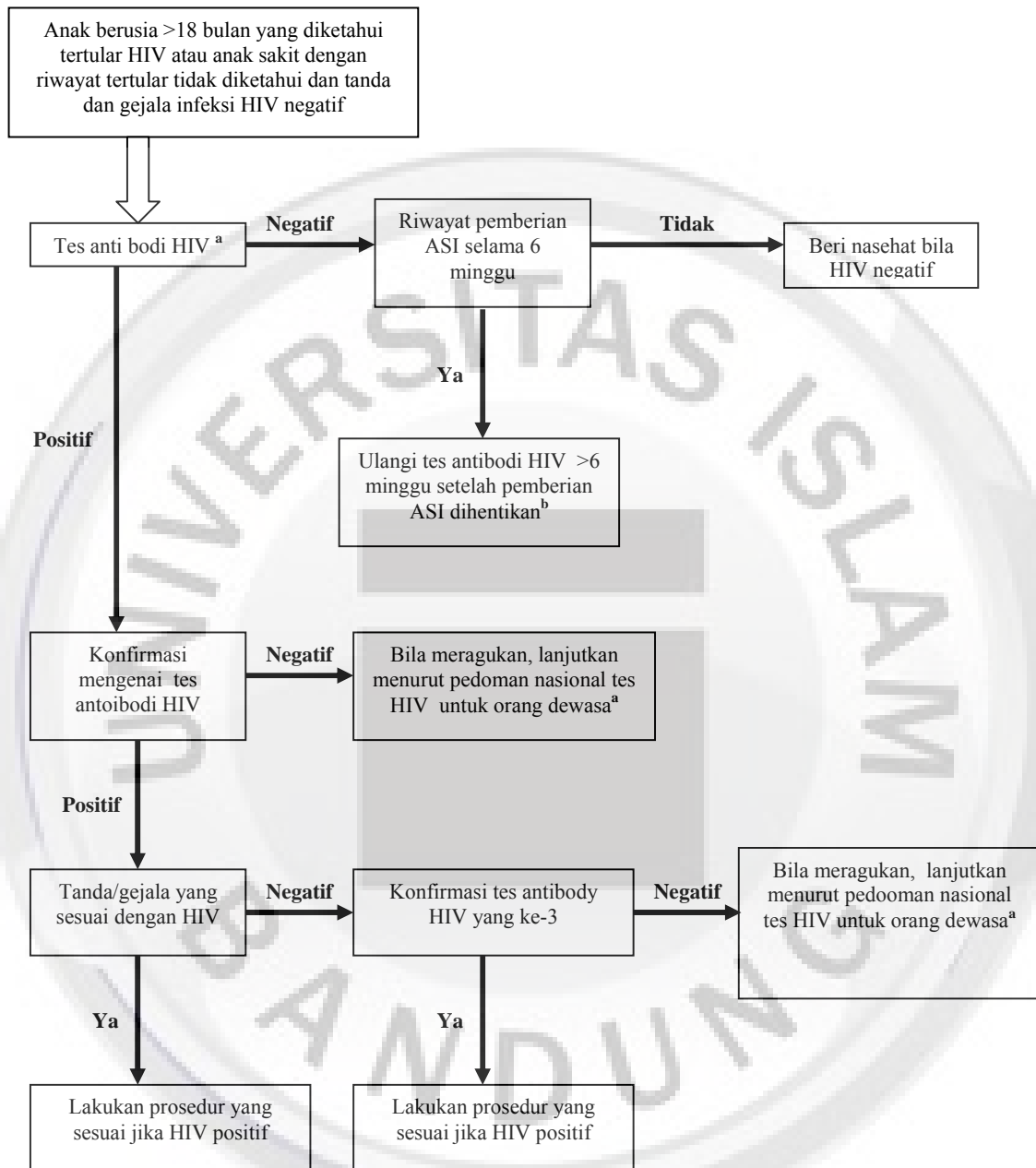
3. Diagnosis infeksi HIV pada bayi dan anak kurang dari 18 bulan dengan tes virologi HIV negatif & disertai adanya tanda/gejala HIV saat observasi



Keterangan:

^a Anak yang telah diberi ASI termasuk beresiko terinfeksi HIV, oleh karena itu infeksi HIV dapat dibuktikan hanya setelah pemberhentian pemberian ASI >6 minggu.^{8,14,15,16,17}

4. Diagnosis infeksi HIV pada bayi dan anak yang berusia 18 bulan atau lebih



Keterangan:

^a Prosedur tes HIV harus mengikuti pedoman dan algoritma nasional untuk setiap negara. Jika salah satu tes antibodi HIV positif (*Rapid test/ELISA*) harus dikonfirmasi dengan tes antibodi yang ke-2 (*rapid test/ELISA*). Dalam menyeleksi tes antibodi HIV untuk diagnosis, tes pertama harus mempunyai sensitivitas yang tinggi, disusul tes yang ke-2 dan tes ke-3 harus mempunyai sensitivitas yang sama atau lebih sensitif dibanding

tes pertama. Diagnosis infeksi HIV pada anak berusia ≥ 18 bulan (dengan atau tanpa riwayat kontak HIV) dapat dilakukan dengan tes antibodi. Sedangkan tes virologi digunakan untuk mendiagnosis infeksi HIV untuk semua umur.

^b Anak yang telah diberi ASI termasuk beresiko tinggi terinfeksi HIV, oleh karena itu infeksi HIV dapat disingkirkan hanya setelah pemberian ASI dihentikan selama >6 minggu.^{8,14,15,16,17}



DAFTAR PUSTAKA

1. GNU free documentation license. AIDS. Penyakit menular seksual.retrovirus, 2007. dari [http//www.id.wikipedia.org/wiki/hiv](http://www.id.wikipedia.org/wiki/hiv).
2. Media indonesia online. Tingkatkan kepedulian terhadap pengidap aids. Dari [http//www.mediaindonesiaonline.hiv%202007\media%20indonesia%20online.htm](http://www.mediaindonesiaonline.hiv%202007\media%20indonesia%20online.htm).
3. Edwina W. Laporan penemuan kelompok konsorium peduli HIV/AIDS pediatrik asia pasifik, konferensi ashm 2006, Tersedia dalam [http//www. Spiritia.or.id](http://www.Spiritia.or.id).
4. William SF. A manual for the management of hiv infection in infants, children and adolescent. Dari: [http//www.Diagnosisofhivandaidsinpediatrics.htm](http://www.Diagnosisofhivandaidsinpediatrics.htm).
5. WHO. Manajemen of hiv infection and antiretroviral therapy in infants and children. A clinical manual 2006; hal 6-10.
6. Committee on pediatric aids. Identification and care of hiv-exposed and hiv-infected infants, children, and adolescent in foster case. Dalam: American academy of pediatrics. Pediatrics 2000;106;149-53.
7. Prahara CAK. Problems in diagnosis of hiv infection in babies. Dalam: Senior advisor (pathology & microbiology), command hospital (sc), pune. MJAFI 2006;62;363-66.
8. Peckham C, Gibb D. Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. . Massachusetts medical society. The new England journal of medicine 1995;333;5;298-02.
9. MMWR. Recommendations and reports. Appenix: revised surveillance case definition for hiv infection. Dari [http//www. Mmwr.html/appendix revised surveillance case definition for hiv infection.htm](http://www.Mmwr.html/appendix_revised_surveillance_case_definition_for_hiv_infection.htm).
10. Yogev R dan Chadwick EG. Acquired immunodeficiency syndrome (human immunodeficiency virus). Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson Textbook of Pediatric, edisi ke-17.Philadelphia:W.B Saunders Company, 2004 : 1109-21.
11. Ammann AJ. Pediatric human immunodeficiency virus infection. Dalam: Richard S, Hands DO, Jerry AW. Immunologic disorder in infant & children. Elsevier saunders. Edisi ke-5, 2004. hal 878-51.
12. Weller I. Secondary immunodeficiency. Dalam: Roitt, Brostoff, Male, penyunting. Immunology, edisi ke-6. Philadelphia: Mosby, 2001:313-22.
13. Arthur JA. Pediatric human immunodeficiency virus infection. Dalam: Richard SE, Hans DO, Jerry AW, penyunting. Immunologic disorders in infants & children. Edisi ke-5. Elsevier saunders, 2004; 29:878-47.
14. Direktorat jendral pemberantasan penyakit menular & penyehatan lingkungan. Diagnosis laboratorium infeksi hiv. Dalam: Departemen kesehatan ri. Pedoman nasional perawatan, dukungan dan pengobatan bagi odha.. Jakarta 2003. hal 65-1.
15. Tinyedwa D, Kayita J, Musoke P, Eley B, Nduatti R, Coovadia H, Bobart R, Ngacha DM, Kieffer MP. Diagnosis and clinical staging of hiv infection. Dalam: The African network for the care of children affected by aids. Handbook on paediatric aids in Africa 2004. hal 73-90.
16. Ministry of public health Thailand. National guidelines for the clinical management of hiv infection in children and adults. Edisi 6, 2000. hal 1-11.

17. Krogstad P. Diagnosis of hiv infection in children. Dalam: Ziechner SL, Read JS. Handbook of pediatric hiv care. Edisi 2, 2003. hal 99-06.

