

Infeksi human immunodeficiency virus pada anak, aspek-aspek khusus

Sunarto
Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Sunarto - *Human immunodeficiency virus infection in children, special aspects*

Human immunodeficiency virus infection in children and infants has some different characteristics compared to that in adults, including the transmission, the clinical manifestations and the clinical course. Many factors are associated with the vertical transmission, among others are maternal antigen p24 level, viral load, CD₄ + -cell number, zidovudine therapy, and the presence of anti-Gp 120. Growth and development failure, interstitial pneumonia, and hepatomegaly are found in almost all pediatric AIDS. Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) has a high frequency in vertical AIDS. *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) as early complication occurs in about 10% of children with AIDS and has high mortality. Gastrohepatobiliary dysfunction caused by various opportunistic microorganisms are common; disaccharidase intolerance also frequently occurs. The longer the children alive the higher the cardiac abnormalities. Neurologic abnormalities are found in 90% of vertical AIDS. The clinical course and the prognosis of vertical infection is associated with the maternal virus load, symptomatic HIV and p24 antigenemia, the lower the CD₄ + cells in the mother, and the characteristic of the virus. The increased p24 antigenemia in the first 6 months of life, the opportunistic infections, and the progressive neurologic disease are related also to bad prognosis. Laboratory based diagnosis of HIV infection in infants is difficult especially due to the presence of maternal antibody. A number of tests is now under studies to find reliable and practical diagnostics, including polymerase chain reaction (PCR) of liquid or dried blood samples, IgA and other practical kit tests. HIV infected children show lower response against vaccinal antigens than normal infants. Anyhow, vaccination with killed vaccines is recommended for all HIV infected infants, including diphtheria, tetanus, killed polio. HIV infected children show response against *H. influenzae* vaccine. The advantages of BCG vaccination are weighted against the disadvantages. Varicella and hepatitis-B vaccine effectivity need further studies.

Key words: pediatric HIV - vertical transmission - clinical manifestation - prognostic factor - laboratory diagnostics - recommended vaccination.

ABSTRAK

Sunarto - *Infeksi Immunodeficiency virus pada anak, aspek-aspek khusus*

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) pada bayi dan anak mempunyai berbagai perbedaan dengan pada orang dewasa. Banyak faktor dikaitkan dengan terjadinya penularan vertikal, antara lain kadar antigen p24, beban virus, jumlah sel CD₄ +, terapi zidovudin, dan terdapatnya anti-Gp120. Gagal tumbuh kembang, pneumonia interstisial, dan hepatomegali terdapat hampir pada semua AIDS anak. *Lymphoid interstitial pneumonia* (LIP) mempunyai frekuensi tinggi pada AIDS vertikal. *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) sebagai komplikasi awal terjadi pada kira-kira 10% penderita AIDS anak dan mempunyai kematian tinggi. Disfungsi gastrobiliar yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme oportunistik sering terjadi, dan intoleransi disakaridase demikian pula. Makin lama anak hidup makin sering terjadi kelainan jantung. Kelainan neurologis dijumpai pada 90% AIDS vertikal. Progresi yang cepat pada infeksi vertikal dikaitkan dengan beban virus maternal yang tinggi, HIV simtomatik dan antigenemia p24 pada ibu, dan sifat limfotropik dari virus. Peningkatan antigenemia pada 6 bulan pertama kehidupan, PCP atau lain-lain infeksi oportunistik, dan penyakit neurologik yang progresif mempunyai prognosis buruk. Diagnosis infeksi HIV atas dasar uji antibodi sulit karena adanya antibodi vertikal dari ibu. Sejumlah uji diagnostik telah dikembangkan untuk menemukan uji yang reliabel dan praktis seperti uji IgA, kit untuk keperluan praktis, dan PCR dari darah cair maupun kering. Anak yang terinfeksi HIV menunjukkan respons yang lebih rendah terhadap antigen vaksin dibanding anak normal. Betapapun, vaksinasi

dengan antigen dianjurkan pada bayi terinfeksi HIV, termasuk vaksin DPT dan antigen polio. Anak dengan infeksi HIV menunjukkan respons terhadap vaksin *Hemofilus influenzae*, tetapi respons terhadap vaksin hepatitis B buruk. Respons terhadap varisela diragukan. Keuntungan imunisasi BCG di pandang lebih menguntungkan dibanding risikonya untuk wilayah dengan prevalensi tuberkulosis tinggi.

(B.I.Ked. Vol. 30, No. 3:155-164, September 1998)

PENGANTAR

Pada waktu kasus-kasus pertama *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) ditemukan, orang mengira bahwa penyakit ini hanya menyerang kelompok masyarakat tertentu, khususnya para penyalahguna narkotika secara intravena dan homoseksual. Ditemukannya *human immunodeficiency virus* (HIV) dan cara penularannya membuka cakrawala pengetahuan bahwa penyakit ini dapat menyerang semua kelompok penduduk. Kasus AIDS anak ditemukan pertama kali pada tahun 1982 oleh peneliti di California, yaitu seorang anak laki-laki kulit hitam berumur 20 bulan yang mendapat transfusi berkali-kali dengan produk darah yang diiradiasi selama perawatan neonatal intensif. Salah satu donor adalah seorang homoseksual yang waktu menjadi donor tidak menunjukkan gejala AIDS, tetapi di kemudian hari diketahui donor itu menderita AIDS dan meninggal. Pada umur 4 tahun anak tersebut menunjukkan gejala-gejala hepatosplenomegali, neutropenia, anemia hemolitik autoimun, trombositopenia, hipergamaglobulinemia, disfungsi sel T *in vitro* dan infeksi oportunistik.¹ Pada tahun-tahun berikutnya prevalensi AIDS anak meningkat dari tahun ke tahun sejalan dengan peningkatan kasus AIDS pada wanita., dengan kecepatan peningkatan secara eksponensial.²

Meskipun disebabkan oleh virus yang sama, ternyata infeksi pada anak menunjukkan beberapa aspek yang berbeda dengan pada orang dewasa khususnya mengenai epidemiologi, manifestasi klinis serta perjalanan penyakit, aspek diagnostik, dan respons terhadap vaksinasi rutin. Pada tulisan ini akan dibahas beberapa aspek khusus infeksi HIV tersebut.

PEMBAHASAN

Epidemiologi

Di Amerika Serikat kasus AIDS pada anak usia di bawah usia 13 tahun merupakan 0,17%

dari total kasus AIDS, dan meningkat dengan tajam (peningkatan 38% dari 1988 sampai 1989). Sebesar 75% infeksi HIV anak terjadi oleh penularan vertikal dari ibu terinfeksi HIV. Pada remaja AIDS merupakan 0,4% dari seluruh kasus. Lima puluh persen kasus terjadi karena hubungan seksual (3% heteroseksual), kira-kira 25% pada penderita hemofilia dan kelainan darah lain, 6% pencandu narkotika intravena, dan 6% karena transfusi darah. Meskipun telah dilakukan skrining darah dan produk darah, penularan masih terjadi pada 1 di antara 42.000 - 150.000 resipien produk darah.³ Di kalangan penderita hemofilia prevalensi infeksi HIV mencapai 60%.⁴

Penularan perinatal dapat terjadi *in utero*, *intrapartum* atau *postpartum* melewati air susu ibu (ASI). HIV-1 telah berhasil dibiak dari jaringan abortus masa gestasi 15-20 minggu dan DNA HIV ditemukan pada jaringan janin trimester II, termasuk timus, limpa, dan sel mononuklear darah. Penularan lewat ASI dicurigai pada beberapa laporan kasus.⁵ HIV telah terbukti ditemukan dalam kolostrum dan ASI, sehingga di negara maju ibu HIV dianjurkan untuk tidak menyusui anaknya. Diduga wanita-wanita itu mengalami viremia, mensekresi virus ke dalam ASI sedangkan dia belum membuat antibodi, sehingga bayi yang disusunya potensial terpapar virus dengan titer tinggi. Bila ibu telah terinfeksi HIV waktu dia melahirkan maka perkiraan risiko penularan lewat ASI pada bayinya adalah 14%.⁶ Luka memudahkan penularan. Ludah tampaknya tidak menularkan infeksi HIV, air mata sedikit sekali, sedangkan urin langka mengandung HIV dan kalau pun ada titernya rendah.

Kemungkinan anak tertular oleh ibunya yang menderita infeksi HIV diperkirakan sebesar 20-35% atau lebih. Risiko penularan kepada bayi kehamilan berikutnya meningkat menjadi 50-60%. Persalinan per vaginam berkaitan dengan risiko penularan lebih besar dibanding persalinan seksio sesar dengan *odds ratio* 2,7. Pada kelahiran bayi kembar per vaginam, bayi pertama mem-

punyai risiko tertular dengan *odds ratio* 2,8 dibanding bayi kedua. Atas dasar pengamatan itu diduga bahwa penularan vertikal terutama terjadi intrapartum.^{7,8} Risiko penularan vertikal menurun bila pada ibu terdapat anti Gp120. Faktor risiko penularan antara lain adalah asuhan antenatal yang jelek, multigravida, di samping faktor-faktor umum seperti pendidikan rendah, alkoholisme, merokok, riwayat penyakit menular seksual, kegiatan seksual dengan penderita AIDS, terapi dengan produk darah dsb. Kadar Hb, jumlah leukosit dan limfosit, kadar imunoglobulin (IgG dan IgM), dan biakan virus positif pada ibu bukan merupakan prediktor penularan terhadap bayi. Berbagai faktor dikaitkan dengan frekuensi penularan vertikal seperti angka sel-CD4+, titer antibodi netralisasi, beban virus, dan fenotipe virus S1.⁹ Pada angka CD4+ tertentu, beban virus, titer antibody netralisasi, fenotip S1 virus dan manifestasi AIDS pada ibu tidak mempunyai korelasi dengan penularan vertikal, tetapi beban virus mempengaruhi progresivitas penyakit pada bayi.^{9,10,11} Wanita hamil dengan infeksi HIV yang tidak diobati dan menularkan HIV kepada bayinya ternyata mempunyai CD4+ yang lebih rendah dan antigen p24 lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak menularkan meskipun tidak diobati. Pengobatan dengan zidovudin menyebabkan penurunan penularan sebesar 78%, tetapi tidak ada perbedaan bermakna dalam jumlah copy DNA di sel CD4+ antara yang diobati dan yang tidak diobati.¹²

Manifestasi klinis

Infeksi HIV pada anak maupun dewasa mengakibatkan penurunan kekebalan tubuh, tetapi manifestasi klinis AIDS pada anak dan bayi menunjukkan beberapa perbedaan dengan pada dewasa. Gambaran awal biasanya kombinasi gejala persisten dari limfadenopati, splenomegali, dan hepatomegali, meskipun sekitar sepertiga anak menunjukkan manifestasi AIDS, atau kandidiasis oral yang dengan cepat diikuti manifestasi AIDS. Sejumlah 64% bayi yang tertular AIDS vertikal menunjukkan manifestasi AIDS pada umur 3 bulan, 83% pada 6 bulan dan 90% pada 12 bulan.^{2,13}

Hambatan pertumbuhan dan perkembangan, pneumonia interstisial, dan hepatomegali terdapat

pada hampir semua kasus AIDS pediatrik. Neonatus dari ibu seropositif HIV dengan manifestasi AIDS menunjukkan perbedaan berat badan, panjang badan, dan lingkaran kepala dibandingkan dengan yang tanpa manifestasi AIDS maupun dengan bayi dari ibu seronegatif. Bayi baru lahir tertular infeksi dari ibu HIV dibandingkan dengan yang tidak tertular adalah 0,28 kg lebih ringan dan 1,64 cm lebih pendek. Perbedaan berat badan dan panjang badan ini makin meningkat sejalan dengan umur dan pada umur 18 bulan menjadi berturut-turut 0,71 kg dan 2,25 cm, sedangkan lingkaran kepala berbeda 0,70 sampai 0,75 cm.^{14,15} Perbedaan status gizi berdasarkan berat badan terhadap umur dan panjang badan terhadap umur mulai bermakna pada bayi umur 4 bulan dan perbedaan itu makin lama makin bermakna.¹⁶ *Stunting* merupakan gejala awal yang sering pada infeksi HIV perinatal dan ini mungkin berkaitan dengan tingkat viremia HIV pasca natal, meskipun mekanisme hubungan ini belum dapat dijelaskan.¹⁷ Anak terinfeksi HIV pasca natal juga menunjukkan gangguan pertumbuhan linear yang nyata seperti tampak pada penderita hemofilia yang tertular HIV.⁴ Berat badan yang lebih rendah disebabkan oleh tubuh yang pendek, bukan karena kehilangan jaringan lemak. Hanya di antara anak terinfeksi HIV dengan sel CD4+ ekstrem rendah (<200 sel/mm³) terdapat kesan bahwa kehilangan jaringan lemak berperan dalam gagal pertumbuhan. Mengenai peran hormon tiroid pada gagal pertumbuhan masih belum jelas. Pada anak dengan infeksi HIV terdapat abnormalitas tiroid yang ditandai dengan kenaikan tirotropin, T4 total, T3 total dan *thyroxine binding globulin* (TBG), bersama dengan penurunan T4 bebas. Indeks-indeks tersebut makin menyimpang dari normal dengan makin rendahnya kadar CD4+. Rendahnya kadar T4 dan disregulasi aksis tiroid itu ikut berperan pada hambatan pertumbuhan anak dengan infeksi HIV.¹⁸

Kelainan sistemik dan kelainan paru predominan di Amerika Serikat, sedangkan di Afrika umumnya terdapat gejala diare kronik, inanisi, dan pengurusan badan sehingga dikenal sebagai suatu kesatuan yang disebut *slim disease*. Sepsis bakterial berat berulang dan kemunduran neurologik progresif yang ganas merupakan gejala khas pada anak dan tidak lazim pada dewasa. Pembesaran parotis pada AIDS memberi gambaran se-

perti parotitis, tetapi mudah dibedakan berdasarkan perjalanannya yang kronik. Sarkoma Kaposi, limfoma sel-B, dan penyakit mirip mononukleosis langka terdapat pada anak (<10% kasus). Kadang-kadang dijumpai dismorfisme wajah, yang berbeda dengan yang terdapat pada sindroma alkohol dan keturunan, meliputi gejala-gejala hipertelorisme, kepala bentuk kotak, pangkal hidung pesek, mata miring, fisura palpebra panjang dengan sklera biru, hidung pendek dengan kolumela datar, filtrum triangular, dan bibir yang melebar.³ Mengingat sangat bervariasi manifestasi klinis, untuk keseragaman survailan *Central of Disease Control* Amerika Serikat membuat klasifikasi infeksi HIV pada anak khusus di bawah 13 tahun. (lihat Appendix 1, 2 dan 3).

Infeksi paru oleh pneumokokus atau *Hemophilus influenzae* tipe b atau dengan kuman oportunistik seperti *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, atau *cytomegalovirus* (CMV) sering terjadi. Infeksi tuberculosis dalam kaitan dengan infeksi HIV lebih jarang dibandingkan dengan dewasa. Pneumonia interstitial limfoid (LIP) mempunyai insidensi tinggi (30-60%) pada anak dengan AIDS akibat penularan vertikal dan mungkin berkaitan dengan infeksi virus Epstein-Bar (EBV). Klinis pasien menunjukkan batuk, hipoksemia ringan, limfadenopati general, pembesaran kelenjar ludah, dan (belakangan) jari tabuh. LIP menunjukkan gambaran Ro khas infiltratif granular dan pembesaran kelenjar hilus. Prognosisnya relatif baik, biasanya mempunyai perjalanan kronik. *Mean survival time* adalah 72 bulan setelah timbulnya gejala.¹⁹ Diduga LIP merupakan suatu fase dari perkembangan *pulmonary lymphoid hyperplasia* (PLP). PLP adalah khas pada AIDS anak, timbulnya gejala perlahan-lahan, dengan hipoksemia sedang atau ringan dan gejala fisik paru tidak ada kecuali bila ada superinfeksi oleh bakteri; prognosis lebih baik, anak dapat hidup sampai 5 tahun setelah diagnosis.²⁰ *P. carinii pneumonia* (PCP) merupakan infeksi paru tersering pada penderita AIDS baik pada dewasa maupun anak dan merupakan penyebab kematian terbesar. Sekitar 10% anak terinfeksi HIV mengalami PCP sebagai komplikasi dini. Manifestasi klinis pada anak agak berbeda dengan pada dewasa yaitu demam, batuk kering, dan takipneu; pada dewasa batuk basah,

dispneu, dan nyeri dada. Tetapi, pada beberapa pasien gejala-gejala itu tidak muncul dan pemeriksaan fisis menunjukkan normal. Bahkan gambaran Ro juga dapat normal, setidaknya-tidaknya pada awal penyakit, meskipun nilai-nilai analisis gas darah mungkin telah menunjukkan hipoksia. Gambaran Ro yang khas adalah infiltrasi interstisial dan adanya bagian paru yang nyata pneumonia; kadang-kadang terdapat efusi pleura, nodula atau kavitas. *Median survival time* penderita PCP pada bayi hanya 1 bulan bila PCP terjadi pada umur 5 bulan.³

Disfungsi gastrointestinal dan hepatobiliar seringkali terjadi karena infeksi oportunistik oleh berbagai macam mikroorganisme. Ada bukti bahwa intoleransi disakaridase sering terjadi pada anak terinfeksi HIV dengan diare persisten.²¹ Kardiomiopati memberi manifestasi gagal jantung, kardiomegali pada gambaran Ro, dispneu, retraksi, takipneu, takikardia, ronki, hepatomegali, dan nadi yang lemah, tetapi dapat juga tidak ada gejala. Makin lama anak dengan AIDS bertahan hidup makin tinggi frekuensi kelainan jantung. Anemia dan kurang gizi mungkin berperan pada terjadinya miokardiopati. Di antara nefropati, glomerulosklerosis fokal dan hiperplasia mesangial sering terdapat; bentuk lain adalah glomerulonefritis nekrotikan segmental dan penyakit perubahan minimal. Ruam kulit dapat disebabkan oleh varisela-zoster berulang, virus herpes simpleks (HSV), atau kandida. Mungkin pula dijumpai urtikaria, erupsi eksematoid, dan kondilomata genital. Pembesaran kelenjar ludah sering terdapat pada anak (14,3%) dan ini tidak terjadi pada dewasa.³

Kelainan syaraf. Ensefalopati merupakan manifestasi infeksi HIV yang sering terjadi dan serius, dipandang dari proporsi anak yang terlibat, jumlah rawat inap rumah sakit, imunodefisiensi berat yang timbul, dan kesintasan yang pendek. Kira-kira 10% dari anak terinfeksi HIV dan 23% dari anak dengan AIDS menunjukkan ensefalopati HIV.²² Risiko menderita ensefalopati pada 18 bulan pertama kehidupan bayi dari ibu dengan tingkat IV menurut klasifikasi *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Amerika Serikat adalah 50%.²³ Fenomena ini disebabkan oleh infeksi pada sel makrofag dan neuroglia oleh HIV. Hambatan dari faktor tertentu juga berperan, seperti faktor neurotropik dan neuroleu-

kin.²⁴ Gejala yang muncul meliputi gangguan penglihatan (sampai buta), abnormalitas motorik, kejang, mikrosefali, gangguan bicara dan berbahasa, apati, ataksia, spastisitas, dan neuropati perifer. Perjalanan klinis bervariasi berbulan-bulan atau bertahun-tahun, dapat tidak nyata atau cepat memburuk atau perlahan progresif. Pada *CT scan* dapat dijumpai atrofi kortikal dengan ventrikel membesar progresif. Kalsifikasi ganglion basale merupakan pertanda buruk. Kelainan *substantia alba* dapat terlihat pada pencitraan resonan magnetik (MRI), mungkin juga ditemukan abnormalitas pembuluh darah (yang disebabkan oleh fibroplasi intima, penipisan tunika media dan destruksi lamina elastika), perdarahan atau infark. Cairan serebrospinal (CSS) menunjukkan kenaikan protein dan pleositosis ringan. Infeksi susunan saraf pusat (SSP) oleh kuman oportunistik lebih jarang dibanding pada dewasa, manifestasinya ringan sampai fulminan.^{3,22,25}

Perjalanan Penyakit

Infeksi HIV pada anak menunjukkan perjalanan penyakit yang sangat bervariasi dan mempunyai perbedaan dengan orang dewasa, meskipun secara umum HIV menghancurkan limfosit T CD4+ dan progresi infeksi HIV berkaitan erat dengan rendahnya jumlah limfosit CD4+ dan tingginya RNA HIV dalam plasma; bila sel itu menurun sampai di bawah 200/mm³ maka individu yang terinfeksi HIV akan mudah mengalami infeksi oportunistik dan keganasan.^{26,27,28} Waktu terjadinya infeksi (in utero, peripartum atau postpartum) mempengaruhi perjalanan penyakit. Pada sekelompok anak progresi menjadi AIDS dan kematian terjadi dalam 2 tahun pertama kehidupan, sedangkan yang lain hidup sampai awal atau pertengahan masa anak dengan sedikit *HIV-1 related symptoms*. Tujuh puluh sembilan persen bayi terinfeksi perinatal meninggal atau menunjukkan gejala klinik AIDS pada usia 1 tahun.²⁹ Progresi penyakit yang relatif cepat pada bayi yang terinfeksi vertikal tidak disebabkan oleh tingginya beban virus di darah.³⁰ Infeksi primer HIV pada orang dewasa menunjukkan beban virus yang tinggi sementara, ini dapat dilihat dengan biakan ataupun prosedur *polymerase chain reaction* (PCR) tetapi pada kebanyakan kasus beban virus yang tinggi itu dengan cepat ditekan oleh respons kekebalan yang efektif.

Sebaliknya, bayi terinfeksi primer HIV menunjukkan beban tinggi RNA virus dan DNA provirus yang tinggi menetap dalam plasma meskipun limfosit CD4 normal dan bayi bebas gejala pada 3-6 bulan pertama. Diduga tingginya beban virus itu disebabkan oleh tidak adanya respons imun yang efektif pada bayi.³¹ Penurunan pertumbuhan linear merupakan indikator sensitif progresi infeksi HIV pada anak.

Forsyth *et al.*²⁹ mengelompokkan penderita HIV anak dalam 4 *stage* untuk kepentingan memperkirakan prognosis, yaitu: *stage IV*. penderita dengan gejala PCP, infeksi oportunistik yang lain dan penyakit neurologik progresif; *stage III*. dengan anemia, trombositopenia, hepatitis, demam menetap, kandidiasis mulut menetap, infeksi bakteri berat (satu kali atau lebih); *stage II*. hepatomegali, gagal tumbuh kembang, splenomegali, diare persisten; *stage I* limfadenopati. Dari 75 penderita yang ditelitinya, semua penderita *stage IV* meninggal dalam dua tahun pertama, 50% penderita *stage III* meninggal dalam 3 tahun pertama dan semua meninggal setelah berumur 10 tahun. Lebih kurang 55% penderita *stage II* dan *I* meninggal dalam 7,5 tahun dan sisanya masih hidup sampai umur 13 tahun. Antara *stage (I+II)* dan *III* terdapat perbedaan statistik bermakna ($p < 0,005$) dan antara *III* dan *IV* berbeda bermakna. Hal ini memperkuat dugaan bahwa infeksi in utero lebih progresif daripada infeksi selama persalinan. HIV simtomatis dan antigenemia p24 pada ibu waktu persalinan mempengaruhi manifestasi yang dini dan berat pada bayi.²³ Antigenemia p24 yang meningkat pada 6 bulan pertama kehidupan berkaitan dengan kesintasan yang pendek dan parameter ini mungkin merupakan prediktor.³² Bayi tertular HIV vertikal menunjukkan sitokin 1 (IFN-gamma dan IL2) menurun, sedangkan sitokin 2 meningkat. Peningkatan tersebut korelasi dengan peningkatan IgE dan diduga merupakan tanda dari fase simtomatik.³³ Beban virus dan jumlah sel-CD4+ maternal tampaknya mempengaruhi progresi penyakit pada bayi yang tertular vertikal.¹¹ Pada beban virus maternal ≥ 14.500 RNA Eq/ml, sampai umur 6, 12 dan 24 bulan anak yang hidup dan bebas dari penyakit kategori C berturut-turut sebanyak 88%, 62% dan 45% ($p < 0,01$), sedangkan untuk beban virus < 14.500 RNA Eq/ml angka-angka tersebut adalah

96%, 91% dan 80%. Bila sel-CD4+ ibu ≤ 500 sel/ul, angka-angka tersebut adalah 83%, 71% dan 60%, sedangkan bila sel-CD4+ > 500 /ul maka angka-angka itu sebesar 87%, 79%, dan 75% ($p=0,05$). Berdasarkan kecepatan (cepat/R atau lambat/S) replikasi HIV dari bayi-bayi berumur 4-8 minggu dalam *co-culture* sel mononuklear darah tepi (PBMC) pasien dengan PBMC normal yang telah distimulasi dengan *phytohemagglutinin* (PHA) dan pengukuran beban virus dengan *polymerase chain reaction* (PCR) (tinggi/H atau rendah/L) De Rossi et al.³⁴ membuat klasifikasi isolat dalam 3 kelompok yaitu kelompok R/H, S/H atau S/L. Isolat R/H menunjukkan T-limfotropik paling tinggi, sedangkan S/L berkaitan dengan limfotropik paling rendah. Pada usia 4 bulan semua penderita dengan isolat R/H menunjukkan *HIV-related symptoms*, dan 5 di antaranya menunjukkan manifestasi AIDS pada umur 1 tahun. Pada usia 1 tahun, 4 dari kelompok S/H dan nol di antara S/L menunjukkan *HIV-related symptoms*, tidak ada dari kedua kelompok itu yang menderita AIDS. Peneliti menyimpulkan ada indikasi bahwa tingginya beban virus T-limfotropik pada usia tersebut di atas mempunyai arti prediktif perjalanan penyakit yang cepat. Perkembangan *cytotoxic T lymphocyte* dapat, sebagian, menjelaskan awitan penyakit yang cepat bayi terinfeksi vertikal.³⁵

Diagnostik

Diagnosis infeksi HIV vertikal yang akurat pada bayi pada 15 sampai 18 bulan pertama kehidupan sulit karena adanya transfer antibodi dari ibu, padahal diagnosis tepat dini sangat penting agar kepada bayi segera dapat diberikan perawatan dan terapi. Diagnosis laboratorium infeksi HIV pada bayi waktu ini bergantung kepada sejumlah uji, meliputi: 1) isolasi virus dengan biakan, 2) deteksi serologik antigen HIV p24, 3) deteksi antibodi khas-HIV IgA atau IgM, yang tidak menembus plasenta, dan 4) deteksi DNA provirus HIV dengan PCR³⁶. *Co-culture* adalah prediktor terbaik untuk menilai status infeksi pada bayi.³⁷ Martin et al.³⁸ melaporkan assay IgA anti-HIV pada bayi dari umur 0 sampai 27 minggu mempunyai sensitivitas sebesar 83% dan spesifisitas 100% terhadap biakan, tetapi sampel yang digunakan sangat kecil. Dari penelitian dengan 1209 sampel terbukti bahwa

assay DNA HIV dengan PCR mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang amat tinggi untuk bayi di luar masa neonatus. Meskipun demikian, dari berbagai penelitian terbukti adanya hasil negatif palsu maupun positif palsu. Karena itu pemeriksaan secara seri diperlukan pada *follow up* bayi baru lahir dengan HIV positif. Pada bayi umur sampai 7 hari uji PCR dan biakan hanya dapat mengidentifikasi 24% bayi yang terinfeksi. Sensitivitas dan spesifisitas satu pemeriksaan PCR tunggal untuk menentukan infeksi HIV pada anak umur 1 - 36 bulan berturut-turut adalah 95% dan 97%, untuk umur 1 - 6 bulan sensitivitas tersebut 90% sampai 100%.^{36,39} Sampel darah kering menunjukkan sensitivitas dari 13% (waktu lahir) sampai 97% (pada umur 4 bulan) dan spesifisitas 98 sampai 100%.⁴⁰ Uji PCR-DNA dengan kit dari Roche untuk mendeteksi infeksi HIV pada bayi terbukti lebih sensitif daripada *coculture*.³⁶ Tanpa bukti pasti virologis, pemantauan imunoglobulin, rasio CD4/CD8, dan gejala klinis dapat mengidentifikasi infeksi HIV pada 48% anak terinfeksi umur 6 bulan, dengan spesifisitas lebih dari 99%.¹³ Uji kulit dengan antigen spesifik (*delayed hypersensitivity*) mengesankan uji itu dapat dipakai sebagai sarana untuk memantau progres penyakit pada infeksi HIV pada bayi dan anak.⁴¹

Imunisasi

Beberapa penelitian kecil pada anak dengan infeksi HIV perinatal di negara maju memberi kesan bahwa anak-anak itu memberi respons suboptimal terhadap imunisasi rutin. Penelitian terhadap 474 bayi yang lahir dari 466 ibu yang dengan sero-positif HIV dilaporkan oleh Ryder et al.⁴²: titer antibodi protektif terhadap difteri pada anak terinfeksi HIV terdapat pada 70,8 % dibandingkan 98,5% anak tak terinfeksi ($p<0,05$), pada 95% terhadap tetanus dan 97,4% terhadap virus polio 1, 2, maupun 3, meskipun *geometric mean* dari titer antibodi terhadap difteri dan terhadap virus polio 1, 2, dan 3 pada bayi yang terinfeksi nyata lebih rendah daripada yang tidak terinfeksi. Efek samping dari vaksinasi adalah rendah.

Anak dengan infeksi HIV juga masih memperlihatkan kemampuan kekebalan selular. Dengan antigen *Candida albicans* (1:100, 1:10), virus parotitis, trichophyton, PPD, dan toksoid

tetanus (1:100, 1:10), Raszka *et al.* membuktikan bahwa bayi terinfeksi HIV memperlihatkan respons kekebalan selular (*delayed hypersensitivity skin testing/DTH*) yang kualitatif serupa dengan subjek kontrol, tetapi respons itu cenderung makin sedikit dan intensitas respons lebih kecil dibanding kontrol, alergi berkaitan dengan penyakit yang menunjukkan gejala, bukti kelainan klinis atau imunologik, dan persentase sel CD4+ yang rendah.⁴¹

Varisela pada umumnya berjalan *self limited* dan jarang menimbulkan komplikasi pada anak normal tetapi pada anak imunokompromis komplikasi dapat hebat. Setelah infeksi primer, respons individu imunokompeten akan membatasi replikasi virus varisela (VZV) dan menimbulkan kekebalan jangka panjang. Kegagalan untuk mengendalikan virus laten di ganglia saraf sensoris karena defisiensi imunitas selular akibat ketunaan atau defisiensi imunologik akan menyebabkan reaktivasi virus. Sekitar 50% dari anak dengan HIV mengalami kekambuhan infeksi VZV.⁴³ Infeksi primer, rekuren maupun persisten merupakan penyebab yang sering dari morbiditas dan rawat inap. Pada 6 dari 9 pasien yang diteliti oleh Kelley *et al.*⁴⁴ tampak respons antibodi yang nyata terhadap infeksi VZV; 7 di antara 9 subjek tersebut mempunyai angka CD normal. Meskipun demikian, penelitian pendahuluan vaksinasi VZV menunjukkan respons antibodi yang jelek. Penelitian lebih lanjut diperlukan.

Campak menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada anak terinfeksi HIV. Meskipun imunisasi campak menimbulkan kekebalan protektif pada anak normal, pada anak terinfeksi HIV masih dipertanyakan antara lain mengenai umur optimal vaksinasi, durasi antibodi yang diinduksi oleh imunisasi, dan respons reimunisasi. Imunisasi campak pada umur 6-12 bulan pada anak terinfeksi HIV memberi respons tidak berbeda dengan anak normal; tetapi anak dengan infeksi HIV menunjukkan respons yang nyata lebih rendah bila imunisasi dilakukan pada umur lebih dari 1 tahun. Reimunisasi pada anak terinfeksi HIV yang sebelumnya telah diimunisasi dan yang menunjukkan immunosupresi sedang sampai berat ternyata tidak menunjukkan respons *recall antibody*.^{45,46}

Efektivitas pemberian dini vaksin hepatitis B pada neonatus terinfeksi HIV masih dipertanya-

kan. Penelitian Zuccotti *et al.*⁴⁷ menunjukkan bahwa respons tersebut jelek, bahkan meskipun diberikan vaksin dengan dosis dewasa waktu lahir. Kalaupun ada respons, kadar antibodi terhadap virus hepatitis B menurun dengan cepat. Diduga kerusakan imunologik telah ada waktu lahir.

Tidak ada bukti bahwa stimulasi dengan berbagai antigen meningkatkan infeksi HIV pada anak,⁴⁷ tetapi pemberian toksoid tetanus pada anak terinfeksi HIV menyebabkan kenaikan sementara ekspresi virus dan dapat meningkatkan suseptabilitas PBMC terhadap infeksi HIV. Betapapun, mengingat keuntungan vaksinasi terhadap kerugiannya, vaksinasi dianjurkan untuk dilaksanakan sejauh mungkin. Hal ini menimbulkan pertanyaan akan perlunya pemberian terapi antiviral untuk membendung viremia sementara pada vaksinasi.⁴⁸ WHO⁴⁹ pada 1989 merekomendasikan vaksinasi BCG, DPT, polio dan campak dilaksanakan seperti biasa di negara-negara di mana infeksi HIV merupakan masalah. Vaksinasi BCG dapat ditunda untuk individu dengan kecurigaan atau terbukti terinfeksi HIV di wilayah dengan insidensi tuberkulosis rendah. Pada anak dengan klinis AIDS vaksinasi BCG tidak diberikan, sedangkan polio antigen parenteral merupakan alternatif kalau polio oral dikhawatirkan menyebabkan sakit. Pengamatan Ryder *et al.*⁴² menunjukkan bahwa vaksinasi BCG pada anak dengan infeksi HIV adalah aman dipandang dari terjadinya ulserasi, fistulasi, dan limfadenitis regional.

SIMPULAN

Infeksi HIV pada anak, khususnya pada bayi, mempunyai aspek yang berbeda dengan pada dewasa, yaitu mengenai penularan, manifestasi dan perjalanan klinis, dan prognosisnya. Transmisi vertikal memegang peran sangat penting pada epidemiologi infeksi HIV anak. Faktor ibu, sifat virus, dan respons anak berkaitan dengan sifat klinis dan prognosis. Diagnostik infeksi HIV anak memerlukan perhatian tersendiri. Anak dengan infeksi HIV menunjukkan respons terhadap antigen vaksin kurang optimal dibandingkan dengan bayi tak terinfeksi.

KEPUSTAKAAN

1. Connor EM, Minnefor AB & Oleske JM. Human immunodeficiency virus epidemic on mortality in children. In: Gottlieb MS, Jeffries DJ, Midlva D, Pinching SJ, Quinn TC, Weiss RA, editors. *Current topics in AIDS*, Vol 1, 1st ed, pp 185-211. Chicester: John Wiley & Son, 1987.
2. Italian Multicenter Study. Epidemiology, clinical, features, and prognostic factors of pediatric HIV infection. *Lancet* 1988; Nov 5: 1043-45
3. Asher DM. Human immunodeficiency virus (HIV) infection. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*, 14th ed, pp 835-41. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
4. Gertner JM, Kaufman FR, Donfield SM, Sleeper LA, Shapiro AD, Howard C et al. Delayed somatic growth and pubertal development in human immunodeficiency virus-infected hemophilic boys: Hemophilia growth and development. *J Pediatr* 1994;124:896-902.
5. Stiehm ER, Vink P. Transmission of human immunodeficiency virus infection by breast feeding. *J Pediatr* 1991;118:410-12.
6. Scott GB. Special considerations in children. In: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editors. *Textbook of AIDS medicine*, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
7. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. The international registry of HIV-exposed twins. *Lancet* 1991;338:1471-75.
8. Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. The international registry of HIV-exposed twins, Goedert JJ. Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *J Pediatr* 1995;126:625-32.
9. Husson RN, Lan Y, Kojima E, Venzon D, Mitsuya H, and McIntosh K. Vertical transmission of human immunodeficiency virus type I: Autologous neutralizing antibody, virus load, and virus phenotype. *J Pediatr* 1995;126:865-71
10. Ehrnst A, Lidgren S, Dictor M, Johansson B, Sonnerborg A, Czajkowski J et al. HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission. *Lancet* 1991;338:203-207.
11. Lambert G, Thea DM, Pliner V, Steketee R, Abrams EJ, Matheson P et al. Effect of maternal CD4+ cell count, acquired immunodeficiency syndrome, and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Pediatr* 1997 130:890-97.
12. Aleixo LF, Goodenow MM, Sleasman JW. Zidovudine administered women infected with human immunodeficiency virus type 1 and their neonates reduces pediatric infection independent of an effect on levels of maternal virus. *J Pediatr* 1997;130:906-14.
13. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;337:253-60.
14. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, Behets F, Ryfield M, Ekungola B et al. Perinatal human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *New Engl J Med* 1989;320: 637-42.
15. Moye J, Rich KC, Kalish LA, Sheon AR, Diaz C, Cooper ER, et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;128:58-69.
16. McKinney Jr RE, Robertson WR, and the Duke Pediatric AIDS Clinical Trials Unit. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. *J Pediatr* 1993;123:579-82.
17. Pollack H, Glasberg H, Lee E, Nirenberg A, David R, Krasinski K, et al. Impaired growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: Correlation with viral load. *J Pediatr* 1997; 130:915-22.
18. Hirschfeld S, Laue L, Cutler BG, and Pizzo PA. Thyroid abnormalities in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;128:70-74.
19. Yamada K. AIDS in children. *Asian Med J* 1992; 35(6):311-8.
20. Rubenstein A, Morecki R, Silverman B, Charytan M, Krieger BZ, Andiman W et al. Pulmonary disease in children with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS related complex. *J Pediatr* 1986;108: 498-503.
21. Yolken RH, Hart W, Oung I, Siff C, Greenson J, and Perman JA. Gastrointestinal dysfunction and disaccharide intolerance in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1991; 118:359-63.
22. Lobato MN, Caldwell MB, Ng P, Oxtoby MJ, and the Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1995;126:710-15.
23. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Jeglas J-P, Moupoux F et al. Relation on the course of HIV-1 infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994;330: 308-10
24. Kurimura T. What is AIDS? - Its nature and its characteristics - *Asian Med J* 35(6);1992:299-303.
25. Husson RN, Saini R, Lewis LL, Butler KM, Patronas N, and Pizzo PA. Cerebral artery aneurysm in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1992;121:927-30.
26. Fauci AS, Rosenberg ZF. Immunopathogenesis. In: Broder S, Merigan Jr TC, Bolognesi D, editors. *Textbook of AIDS Medicine* 1st ed, Baltimore: William & Wilkins, 1994.
27. Phillips AN, Lee CA, Elford J, Janosy G, Timms A, Bofill M, et al. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. *Lancet* 1991;337:389-92.
28. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin DM, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31.
29. Forsyth BWC, Andiman WA, and O'Connor T. Development of a prognosis-based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;129:648-55.

30. Alimenti A, Luzuriaga K, Stechenberg B, and Sullivan JL. Quantitation of human immunodeficiency virus in vertically infected infants and children. *J Pediatr* 1991;119:225-9.
31. Palumbo PE, Kwok S, Waters S, Wesley Y, Lewis D, and McKinney N. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. *J Pediatr* 1995;126:592-5.
32. Arlievsky NZ, Pollack H, Rigaud M, Kaul A, Krazinski K, and Borkowsky W. Shortened survival in infants vertically infected with human immunodeficiency virus with elevated p24 antigenemia. *J Pediatr* 1995;127:538-43.
33. Vigano A, Principi N, Villa ML, Riva C, Crupi L, Trabattoni D et al. Immunologic characterization of children vertically infected with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. *J Pediatr* 1995;126:368-74.
34. De Rossi AD, Giaquinto C, Ometto L, Mammano F, Zanotto C, Dunn D, et al. Replication and tropism of human immunodeficiency virus type 1 as predictors of disease outcome in infants with vertically acquired infection. *J Pediatr* 1993;123:929-36.
35. Luzuriaga K, Koup RA, Pikora CA, Brettler DB, and Sullivan JL. Deficient human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T cell responses in vertically infected children. *J Pediatr* 1991;119:230-36.
36. Bremer JW, Lew Jf, Cooper E, Hilyer GV, Pitt J, Handelsman E et al. Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the women and infants' transmission study. *J Pediatr* 1996; 129:198-207.
37. Ikeda MK, Andiman W, Mezger JAL, Shapiro ED, and Miller G. Quantitative leukoviremia and immune complex-dissociated antigenemia as predictors of infection status in children born to mothers infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993;122:524-31.
38. Martin NL, Levy JA, Legg H, Weintrub PS, Cowan MJ, Wara WD. Detection of infection with human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in infants by an anti-HIV immunoglobulin A assay using recombinant proteins. *J Pediatr* 1991;118:354-8.
39. Wiznia AA, Lambert G, Dobroszycki J, Porricolo M, Cheluyapov N, Israeli V et al. Virologic, immunologic, and clinical evaluation of human immunodeficiency virus antibody status of symptom-free children born to infected mothers. *J Pediatr* 1994; 125:352-5.
40. Cameau AM, Pitt J, Hillyer GV, Landesman S, Bremer J, Bei-Hung C et al. Early detection of human immunodeficiency virus on dried blood spot specimens: Sensitivity across serial specimens. *J Pediatr* 1996;129:111-8.
41. Raszka WV, Moriarty RA, Ottolini MG, Waecker NJ, Ascher DP, Cieslack TJ et al. Delayed hypersensitivity skin testing in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *J Pediatr* 1996; 129:245-50.
42. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, Batter V, Baende E, Nsa W, et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993;122:697-702.
43. von Seidlein L, Gilette SG, Bryson Y, Frederick T, Mascola L, Church J et al. Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1996; 128:52-7.
44. Kelley R, Mancano M, Lee F, Sawyer M, Nahmias A, and Nesheim S. Varicella in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1994;124:271-3.
45. Rudy BJ, Rutstein, Pinto-Martin J. Responses to measles immunization in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1994;125:72-4.
46. Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL, Shah K, Adam H, Wiznia A et al. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 1996;97:653-57.
47. Zuccotti GV, Riva E, Flumine P, Locatelli V, Fiocchi A, Tordato G, et al. Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1994;125:70-72.
48. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M et al. Effect immunization with common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-30.
49. World Health Organizations. Global Program on AIDS - Resolution WHA42.34 of The Forty-second World Health Assembly. Geneva: World Health Organizations 1989.
50. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Ho-Wen H et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the pediatric spectrum of disease project. *Pediatrics* 1996; 97:710-16.