

**KARYA AKHIR**

**IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO KEMATIAN ANAK  
DENGAN  
INFEKSI HIV DI MAKASSAR**

*THE IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR MORTALITY OF HIV  
INFECTION  
IN CHILDREN AT MAKASSAR*

**MUHAMMAD ALIEF AKBAR YUSUF**

**C 105 18 2 002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO KEMATIAN ANAK DENGAN  
INFEKSI HIV DI MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**MUHAMMAD ALIEF AKBAR YUSUF**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO KEMATIAN ANAK DENGAN  
INFEKSI HIV DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh:

**MUHAMMAD ALIEF AKBAR YUSUF**  
NIM: C 105 18 2 002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 10 Mei 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

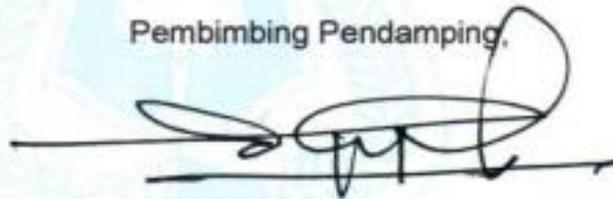
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Prof. dr. Husein Albar, Sp.A(K)  
NIP. 19510521 198011 1 001

Pembimbing Pendamping,



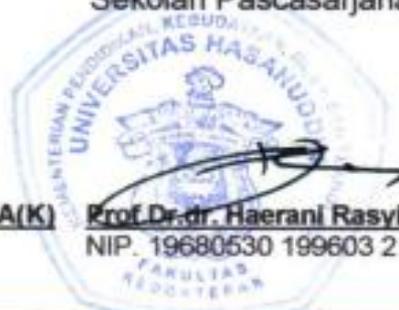
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)  
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Muhammad Alief Akbar Yusuf  
Nomor Mahasiswa : C105 18 2 002  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 23 Mei 2022

Yang menyatakan,



Muhammad Alief Akbar Yusuf

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Prof. dr. Husein Albar, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **dr. Ninny Meutia Pelupessy, Sp.A, dr. Bahrul, Ph.D, M.Kes, Sp.A, Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A (K)** serta **dr. Hadia Angriani, Sp.A(K), MARS.**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas

kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.

2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. Jumiati** serta ayahanda **H. Harry Yusuf** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Istri tercinta saya **Andi Septie Ulandari Syafri,SE, Ak, CA** dan anak kesayangan saya **Andi Shabrina Nurhaliza Alief, Andi Shakila Nurzahra Alief, Andi Muhammd Khalifah Alief** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **Fitriani Harry Yusuf,S.Farm,Apt, dr.Andriany Qanitha,Ph.D** dan **Rezky Aulia Yusuf, SKM** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannyaselama menjalani proses Pendidikan.

9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama *Angkatan Januari 2019 (GOLDEN GENERATION)* : **dr. Syahrurrahman, dr. Gustian Rante Tiballa, dr. Viqa Faiqah, dr. Liesa Ferawaty dr. Cut Wirdatuss'adah**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang.

Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Mei 2022

**Muhammad Alief Akbar Yusuf**

## ABSTRAK

**Latar Belakang.** HIV merupakan salah satu infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama secara global dengan dampak signifikan pada morbiditas dan mortalitas pasien, juga berdampak pada biaya perawatan kesehatan. Kematian anak akibat infeksi HIV/AIDS merupakan salah satu fokus permasalahan di dunia. Banyak faktor risiko yang dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit HIV.

**Tujuan.** Menganalisis faktor risiko kematian HIV pada anak.

**Metode.** Desain *case control* yang dilakukan pada bulan Februari sampai April 2022, di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSUD Labuang Baji makassar, dengan melihat data rekam medik pasien yakni jenis kelamin, umur, pendidikan orang tua/wali, sosio-ekonomi orang tua, lama terapi ARV, status gizi, stadium klinis, kadar CD4, kadar hemoglobin, dan infeksi oportunistik yang terdaftar pada tahun 2015 sampai 2022.

**Hasil.** Penelitian ini didapatkan prevalensi kematian HIV pada anak sebesar 36,2%, dari 68 kasus yang terdaftar di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSUD Labuang Baji makassar. Terdapat 58 kasus yang masuk kriteria inklusi, dengan mengeksklusi kasus keganasan dan yang tidak memiliki catatan rekam medik yang lengkap. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, 21 penderita HIV yang meninggal dan 37 penderita HIV yang hidup. Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara kejadian HIV yang meninggal pada anak berdasarkan kelompok anemia berat dengan nilai  $p < 0,000$ . Dari penelitian tersebut didapatkan hasil dengan nilai AOR 19,47, 95% CI (4,68-81,0) yang berarti pasien HIV pada anak dengan anemia berat mempunyai risiko lebih tinggi mengalami kematian 19,47 kali dibandingkan pasien anemia ringan-sedang.

**Kesimpulan.** Kemungkinan terjadinya kematian pada penderita HIV pada anak yang memiliki faktor risiko anemia berat adalah 13,47%.

**Kata kunci:** HIV, anak, faktor risiko kematian, anemia.

## ABSTRACT

**Background.** HIV is one of the infections that is still a major health problem globally with a significant impact on patient morbidity and mortality, as well as on health care costs. Child mortality due to HIV/AIDS infection is one of the focus of problems in the world. Many risk factors can contribute to the development of HIV disease.

**Aim.** Analyzing risk factors for HIV death in children

**Method.** The case control design was carried out from February to April 2022, at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Labuang Baji Hospital Makassar, by looking at the patient's medical record data, namely gender, age, parent/guardian education, parents' socio-economics, duration of ARV therapy, nutritional status, clinical stage, CD4 levels, hemoglobin levels, and opportunistic infections registered in 2015 to 2022

**Results.** This study found that the prevalence of HIV death in children was 36.2%, from 68 cases registered at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Labuang Baji Hospital, Makassar. There were 58 cases that met the inclusion criteria, excluding cases of malignancy and who did not have complete medical records. The sample was divided into 2 groups, 21 HIV patients who died and 37 people living with HIV. In this study, there was a relationship between the incidence of HIV death in children based on severe anemia group with  $p < 0.000$ . From this study, the results obtained with an AOR 19,47, 95% CI (4,68-81,0) which means that HIV patients in children with severe anemia have a 19,47 times higher risk of dying than patients with mild-moderate anemia.

**Conclusion.** The probability of mortality HIV in children with severe anemia is 13,47%..

**Keywords:** HIV, children, risk factors of mortality, anemia.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1. Latar Belakang Penelitian .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	7
I.3. Tujuan Penelitian .....	7
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian .....	7
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian .....	7
I.4. Hipotesis Penelitian .....	8
I.5. Manfaat Penelitian.....	9
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	11
II.1. <i>Human Immunodeficiency virus</i> .....	11
II.1.1. Definisi .....	11
II.1.2. Epidemiologi .....	11
II.1.3. Transmisi .....	15
II.1.4. Patogenesis .....	17
II.1.5 Manifestasi Klinis .....	19
II.1.6 Diagnosis .....	20

II.1.7 Stadium .....	20
II.1.8 Terapi .....	21
II.1.9 Kematian pada anak HIV .....	23
II.2. Faktor yang mempengaruhi kematian pada anak HIV	24
II.2.1 Lingkungan .....	24
II.2.2 Infeksi oportunistik .....	25
II.3 Faktor yang mempengaruhi infeksi oportunistik .....	33
II.3.1 Pasien ( <i>Host</i> ) .....	33
II.3.2 Virus ( <i>Agent</i> ) .....	38
II.3.3 Lingkungan ( <i>Environment</i> ) .....	39
II.4 Hubungan infeksi oportunistik dengan kematian HIV	39
II.5. Kerangka Teori.....	41
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>42</b>
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>43</b>
IV.1. Desain Penelitian .....	43
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	43
IV.3. Populasi penelitian.....	43
IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel.....	43
IV.5. Perkiraan Besar Sampel .....	43
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	44
IV.6.1.Kriteria Inklusi.....	44
IV.6.2.Kriteria Eksklusi.....	44
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	45
IV.8. Cara Kerja.....	45
IV.8.1.Alokasi Subyek.....	45
IV.8.2.Prosedur Penelitian .....	45
IV.8.3.Alur Penelitian .....	47
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	48
IV.9.1. Identifikasi Variabel .....	48
IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	48
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	49

IV.10.1. Definisi Operasional .....	49
IV.10.2. Kriteria Obyektif.....	50
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data .....	55
IV.11.1. Analisis Univariat.....	55
IV.11.2. Analisis Bivariat .....	55
IV.11.3 Analisis Multivariat .....	56
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>57</b>
V.1. Jumlah sampel.....	57
V.2. Karakteristik sampel.....	57
V.3. Penjaringan faktor risiko kematian HIV .....	63
V.4. Identifikasi faktor risiko independen kematian pada anak	70
<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>73</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>92</b>
VII.1. Kesimpulan .....	92
VII.2. Saran .....	92
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>93</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>98</b>

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Perkembangan kasus HIV anak di Indonesia	12
2. Kasus kumulatif HIV pada anak di Sulawesi Selatan	13
3. Patogenesis HIV	17
4. Hubungan infeksi oportunistik dan jumlah CD4	31
5. Perjalanan alamiah HIV-AIDS	36

## DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Provinsi dengan kumulatif kasus HIV terbanyak	12
2.	Terapi HIV pada anak	20
3.	Imunisasi pada anak HIV	22
4.	Klasifikasi status imunologis pada anak HIV	48
5.	Karakteristik sampel penelitian	51
6.	Karakteristik kelompok meninggal dan hidup	54
7.	Hubungan jenis kelamin dengan kejadian kematian HIV pada anak	57
8.	Hubungan umur dengan kejadian kematian HIV pada anak	57
9.	Hubungan pendidikan orangtua dengan kejadian kematian HIV pada anak	58
10.	Hubungan status sosial ekonomi dengan kejadian kematian HIV pada anak	59
11.	Hubungan lama terapi ARV dengan kejadian kematian HIV pada anak	59
12.	Hubungan status gizi dengan kejadian kematian HIV pada anak	60
13.	Hubungan stadium klinis dengan kejadian kematian HIV pada anak	61
14.	Hubungan status imunologi dengan kejadian kematian HIV pada anak	61
15.	Hubungan anemia dengan kejadian kematian HIV pada anak	62
16.	Hubungan infeksi oportunistik dengan kejadian kematian HIV pada anak	63

17.	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko kematian HIV pada anak	64
18.	Probabilitas kematian HIV pada anak berdasarkan faktor risiko	65

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AOR	: <i>Adjusted Odds Ratio</i>
ARV	: <i>Anti Retroviral</i>
ASI	: Air Susu Ibu
CAP	: <i>Community Acquired Pneumonia</i>
CDC	: <i>The Center for Disease Control and Prevention</i>
CD 4	: <i>Cluster Differentiation 4</i>
CI	: <i>Confidence interval</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
HAART	: <i>Highly active antiretroviral therapy</i>
<i>HIV</i>	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTLV	: <i>Human T-cell Leukemia Virus</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
LIP	: <i>Limfoid Interstitial Pneumonitis</i>
LOS	: <i>Length of Stay</i>
MDGs	: <i>Millenium Development Goals</i>
NRTI	: <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NNRTI	: <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitor</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
PCP	: <i>Pneumocystis Jiroveci Pneumonia</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain reaction</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
TB	: <i>Tuberculosis</i>
VL	: <i>Viral Load</i>
UMR	: Upah Minimum Regional
UNAIDS	: <i>United Nations Programme on HIV and AIDS</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Naskah Penjelasan untuk mendapat persetujuan dari Keluarga / Subjek Penelitian.....	92
2.	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian setelah mendapat penjelasan .....	93

# BAB I PENDAHULUAN

## I.1 Latar Belakang Penelitian

HIV/AIDS (*Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome*) merupakan salah satu penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama secara global, nasional dan lokal. Jumlah penderita HIV terus meningkat sejak tahun 2001 - 2012 dan kemudian menurun sampai tahun 2020. *UNAIDS* melaporkan bahwa pada akhir tahun 2020, terdapat sekitar 38 juta penduduk dunia terinfeksi HIV dan termasuk 2,1 juta anak (usia <15 tahun) terinfeksi HIV, jumlah ini mengalami penurunan 5% dari tahun 2016. Penurunan juga terjadi pada jumlah kasus kematian anak terkait penyakit AIDS menjadi sekitar 150.000 kasus pada tahun 2020. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan jumlah anak yang mendapatkan terapi antiretroviral dan meningkatnya upaya preventif untuk mencegah penularan HIV secara vertikal dengan pemberian antiretroviral kepada ibu hamil. Indonesia tergolong negara dengan jumlah kasus HIV/AIDS yang terus meningkat sekitar 10% dengan total jumlah penderita sebanyak ± 540.000 jiwa termasuk 18.000 anak, dengan kasus baru pada anak adalah 3.200 (usia <15 tahun) dari tahun 2001-2020. (UNAIDS, 2021)

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan retrovirus yang menginfeksi sel-sel sistem kekebalan tubuh dan merusak fungsi sel. Virus HIV menggunakan DNA dari sel pejamu untuk mereplikasikan diri dan menghancurkan sel pejamu, setelah sel lama mati, maka akan menyerang sel limfosit yang baru. Jika jumlah CD4 dalam plasma semakin rendah maka akan menyebabkan sistem imun menjadi semakin lemah. (Latuperissa, 2018)

Selama infeksi berlangsung, penderita HIV mempunyai sistem imun yang lemah sehingga mudah terinfeksi berbagai penyakit infeksi, keadaan ini biasa menyebabkan timbulnya infeksi oportunistik dan merupakan penyebab utama munculnya tanda dan gejala AIDS dan menjadi penyebab kematian pada anak yang terinfeksi HIV. (Latuperissa, 2018)

Perjalanan penyakit HIV terbagi atas 4 stadium klinis dengan waktu pencapaian pada setiap stadium klinis berbeda pada setiap penderita. Hal tersebut tergantung dari upaya yang dilakukan oleh sistem imun penderita tersebut untuk mempertahankan status klinis penyakitnya agar tidak berkembang pada stadium klinis AIDS atau bahkan kematian. Stadium awal HIV pada anak adalah infeksi yang dimulai dengan masuknya virus HIV ke dalam tubuh anak sampai tes antibodi terhadap HIV menjadi positif. Proses ini disebut *window period* dengan lama prosesnya satu sampai enam bulan. Stadium kedua yaitu virus HIV sudah berada di dalam tubuh penderita namun tidak menunjukkan gejala spesifik keadaan penyakit HIV, proses ini dapat berlangsung selama 1 sampai 10 tahun. Stadium ketiga HIV pada anak ditandai dengan adanya pembesaran kelenjar limfe secara menetap dan biasanya hanya berlangsung selama satu bulan. Stadium keempat ialah AIDS yang merupakan kumpulan gejala klinis akibat penurunan sistem imun yang disebabkan oleh infeksi virus HIV. AIDS sering bermanifestasi dengan munculnya berbagai penyakit infeksi oportunistik, keganasan dan lain-lain. Infeksi HIV membutuhkan waktu biasanya 2-4 tahun untuk berkembang menjadi AIDS bila anak tidak mendapatkan terapi antiretroviral (Matondang, 2010)

Survival penderita HIV menurut ilmu epidemiologi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor *environment*, *host*, dan *agent*. Ketiga faktor tersebut saling berkaitan satu sama lain. (Latuperissa, 2018)

Pada Faktor *environment* seperti sosio-ekonomi dan pendidikan orangtua sangat penting dalam mempengaruhi kepatuhan kontrol dan kepatuhan minum obat penderita sehingga dapat meningkatkan waktu survival pejamu. (Eduardo, 2005)

Pada faktor *agent* yaitu jumlah virus HIV atau *viral load*. Penderita HIV dapat bertahan hidup lebih lama jika mengkonsumsi ARV, karena ARV bisa menekan perkembangan virus HIV. Jika penderita HIV patuh mengkonsumsi ARV maka waktu survival diharapkan kemungkinan besar hampir sama dengan orang yang sehat tanpa penyakit HIV. (WHO, 2021)

Pada faktor *host* yaitu usia, jenis kelamin, jumlah CD4, kadar Hb, stadium klinis, status gizi dan kepatuhan minum dan lama minum obat ARV. Penelitian di Latvia menunjukkan bahwa kematian pasien HIV-AIDS sebagian besar terjadi pada anak laki-laki, hal ini disebabkan antigen Y terdapat pada laki-laki aktivasi limfosit maternal dan penyebab lain yang melepaskan sitokin dengan efek anti-HIV pada laki-laki. (Karnite, 2012)

Pada penelitian di Afrika Selatan menyebutkan bahwa yang berpengaruh terhadap prognosis pengobatan dan merupakan faktor risiko kematian adalah kondisi klinis pasien saat pertama kali memulai pengobatan ARV, seperti adanya infeksi oportunistik, status gizi, stadium klinis, kadar jumlah *viral load*, jumlah sel *Cluster Differentiation 4* (CD4), dan kadar hemoglobin. (Brian, 2011)

Hasil dari penelitian di Zambia menunjukkan bahwa pasien HIV-AIDS yang menderita gizi buruk, mempunyai riwayat infeksi oportunistik seperti Tuberculosis dan Hepatitis B, mengalami anemia (khususnya anemia berat), jumlah CD4  $\leq 50$  sel/mm<sup>3</sup>, memiliki peluang meninggal lebih cepat. (Carolyn, 2007)

Obat untuk menyembuhkan HIV pada anak belum ada, namun penyakit HIV dapat dikendalikan dengan mengonsumsi ARV secara rutin. (Edmonds, 2011)

Satu-satunya metode yang dianggap efektif untuk mengendalikan perkembangan virus HIV adalah melalui pengobatan antiretroviral. Cara kerja ARV adalah menekan serta mengganggu proses replikasi virus HIV dalam tubuh sehingga jumlah virus HIV akan menurun sedangkan jumlah CD4 dalam tubuh akan meningkat. Walaupun terapi ARV belum mampu menyembuhkan penyakit dan memiliki beberapa efek samping serta risiko resistensi terhadap obat, namun terapi ARV terbukti mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada anak yang terinfeksi HIV serta meningkatkan kualitas hidup pada penderita anak yang terinfeksi HIV-AIDS. (WHO, 2021)

Berdasarkan pedoman dari Kemenkes, untuk mencapai supresi virologis yang baik, diperlukan tingkat kepatuhan terapi yang sangat tinggi karena risiko kegagalan terapi akan timbul jika pasien sering lupa minum obat. (Kemenkes RI, 2014). Namun hasil penelitian yang dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat kepatuhan dengan kematian pada pasien HIV-AIDS. (Anggraeni, 2010)

Terapi dini ARV pada penderita anak yang terinfeksi HIV akan sangat membantu untuk menurunkan jumlah virus dalam darah. Penelitian di Afrika Selatan menyimpulkan dengan mengkonsumsi ARV secara rutin, anak yang terinfeksi HIV mempunyai harapan hidup yang lebih baik. (Avy, 2021)

Bila ARV tidak dikonsumsi secara tepat dan rutin maka CD4 pada penderita anak yang terinfeksi HIV secara perlahan akan menurun dalam beberapa tahun. Sedangkan pada anak yang terinfeksi HIV dan tidak mendapatkan pengobatan ARV, akan berkembang menjadi AIDS 2-4 tahun kemudian yaitu setelah CD4 turun  $< 200 \text{ sel/mm}^3$ . (Matondang, 2010)

Meskipun terapi ARV dianggap mampu mengurangi angka kematian dan kesakitan pada pasien anak yang terinfeksi HIV-AIDS,

namun diketahui terdapat banyak faktor yang turut mempengaruhi keberhasilan pengobatan tersebut. Sebagai bentuk evaluasi terhadap hasil pengobatan melalui terapi ARV, berbagai penelitian telah dilakukan khususnya yang terkait dengan kematian pada pasien anak yang terinfeksi HIV-AIDS. Dari beberapa hasil penelitian terdapat banyak faktor yang mempengaruhi kematian pada anak yang terinfeksi HIV dan saat ini belum dapat dijelaskan secara jelas .

Berdasarkan hal ini, **penting** dilakukan penelitian mengenai faktor risiko kematian HIV pada anak karena angka kejadian dan mortalitas yang masih tinggi dikaitkan kurangnya dukungan keluarga dan pengetahuan tentang pentingnya kepatuhan kontrol serta minum obat secara teratur. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup anak dan memperpanjang usia anak.

Kematian anak akibat infeksi HIV/AIDS merupakan salah satu fokus permasalahan di dunia sejak kasus pertama HIV/AIDS pada anak ditemukan di Amerika. Setelah kasus pertama ditemukan, pada tahun 2004 HIV/AIDS menjadi penyebab kematian anak pertama di Afrika dan peringkat keempat penyebab kematian anak di seluruh dunia. Bahkan pada tahun 2020, *Global Summary of the AIDS* dari UNAIDS melaporkan bahwa sebanyak 150.000 anak meninggal dunia karena AIDS. Di Indonesia, sejak kasus HIV/AIDS anak ditemukan sampai tahun 2020, telah dilaporkan kasus HI/AIDS justru semakin meningkat dan dilaporkan sebanyak 2.400 kasus kematian anak akibat HIV/AIDS. (UNAIDS, 2021).

Penelitian yang dilakukan di Brazil bahwa kandidiasis merupakan infeksi oportunistik terbanyak pada anak HIV, sedangkan penyebab kematian terbanyak adalah pneumonia (36%), *Prolonged diarrhea* (24%), Tuberculosis (12%), Kandidiasis (10%), Herpes zoster (8%), infeksi CMV (5%), toxoplasmosis (5%). (Sandra, 2015)

Menurut penelitian di Nigeria, penyebab kematian pada anak HIV setelah *follow up* kurang dari 6 bulan yang paling banyak adalah Tuberculosis (70%), Sepsis (10%) dan Pneumonia (7%). Sedangkan penyebab kematian pada anak HIV setelah *follow up* lebih dari 6 bulan yang paling banyak adalah Pneumonia (40%) dan Tuberculosis (30%) (Emmanuel, 2018)

Penelitian di Thailand melaporkan bahwa penyebab utama kematian anak HIV/AIDS yang berhubungan dengan infeksi diantaranya pneumonia (28%), sepsis (15%), diare (10%), tuberculosis (8%), gizi buruk (8%), gagal jantung kongestif (8%), gagal napas (5%), meningitis (5%), kardiomiopati (3%), perdarahan serebri (3%), cryptococcal meningitis (3%), ensefalopati (3%) dan sekuele dari toxoplasmosis serebral (3%). (Collins,2010)

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia bahwa infeksi TB adalah infeksi oportunistik terbanyak pada anak HIV, sedangkan penyebab kematian terbanyak adalah pneumonia (30%), tuberculosis (25%), diare (20%), toxoplasmosis (20%) dan meningitis (5%) (Aghnia, 2012)

Berdasarkan data pada bulan November 2021, Jumlah penderita HIV pada anak dalam 5 tahun terakhir cenderung mengalami peningkatan, yaitu pada tahun 2016 ditemukan 34 kasus, kemudian meningkat pada tahun 2017 ditemukan 44 kasus, tahun 2018 terdapat 25 kasus, tahun 2019 ditemukan 38 kasus, tahun 2020 ditemukan 27 kasus kemudian meningkat kembali pada tahun 2021 yaitu 55 kasus, sedangkan jumlah kematian anak akibat HIV pada tahun 2021 adalah 3 kasus. (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2021)

Masalah kematian anak HIV/AIDS merupakan masalah yang serius dan sangat penting untuk dipikirkan jalan keluarnya. Oleh karena itu, hal ini **perlu** dilakukan penelitian mengenai faktor risiko kematian HIV pada

pasien anak. Hasil penelitian diharapkan dapat mengidentifikasi faktor risiko kematian HIV, sehingga penderita dapat diedukasi dan diterapi lebih dini sehingga dapat menurunkan angka kematian akibat HIV.

Penelitian mengenai /faktor risiko kematian HIV pada pasien anak, sepengetahuan peneliti **belum pernah** dilakukan di Sulawesi Selatan sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Identifikasi faktor risiko apakah yang berpengaruh pada kematian anak dengan HIV?
2. Seberapa besar pengaruh faktor risiko tersebut sehingga dapat menyebabkan kematian pada anak dengan HIV?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Mengidentifikasi faktor risiko yang berperan terhadap kematian HIV pada anak.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menentukan frekuensi penderita HIV pada anak yang hidup dan yang meninggal.
2. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan
3. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara umur < 2 tahun dan umur  $\geq$  2 tahun

4. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara status pendidikan orangtua perguruan tinggi dan non perguruan tinggi
5. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara sosio-ekonomi orangtua menengah kebawah dan atas
6. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara lama minum ARV < 6 bulan dan  $\geq$  6 bulan
7. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara gizi baik dan malnutrisi
8. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara stadium klinis I-II dan stadium klinis III-IV
9. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara imunosupresi berat dan non imunosupresi berat
10. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara anemia ringan-sedang dan anemia berat
11. Membandingkan kejadian penderita HIV yang meninggal pada anak antara kejadian < 3 infeksi oportunistik dan  $\geq$  3 infeksi oportunistik
12. Menentukan besarnya pengaruh masing-masing faktor tersebut pada kejadian penderita HIV anak yang meninggal

#### **I.4. Hipotesis Penelitian**

1. Kejadian penderita HIV pada anak yang meninggal lebih rendah dibandingkan penderita HIV yang hidup.
2. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan perempuan.
3. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak umur < 2 tahun dibandingkan umur  $\geq$  2 tahun.

4. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada status pendidikan orangtua yang non perguruan tinggi dibandingkan status pendidikan orangtua yang perguruan tinggi.
5. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada sosio-ekonomi orangtua menengah kebawah dibandingkan sosio-ekonomi orangtua atas.
6. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak dengan lama minum ARV < 6 bulan dibandingkan lama minum ARV ≥ 6 bulan.
7. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak malnutrisi dibandingkan gizi baik.
8. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak dengan stadium klinis III-IV dibandingkan stadium klinis I-II
9. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak dengan imunosupresi berat dibandingkan non imunosupresi berat.
10. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak dengan anemia berat dibandingkan anemia ringan-sedang.
11. Kejadian penderita HIV yang meninggal lebih tinggi pada anak dengan ≥ 3 infeksi oportunistik dibandingkan < 3 infeksi oportunistik.

## **I.5. Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah informasi ilmiah mengenai identifikasi faktor-faktor risiko kematian pada pasien anak dengan HIV dan hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar penelitian selanjutnya terutama dalam bidang patomekanisme dan tatalaksana untuk menurunkan risiko kematian anak dengan HIV.

### **I.5.2 Manfaat Aplikasi klinik**

Dengan mengetahui faktor-faktor risiko kematian pada pasien anak dengan HIV, maka dapat dilakukan antisipasi dengan tatalaksana yang lebih dini dan secara komprehensif sehingga dapat menurunkan angka kematian pada anak akibat penyakit HIV.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### II.1. *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

#### II.1.1 Definisi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

HIV merupakan virus *Ribonucleic Acid* (RNA) yang termasuk dalam *famili Retrovirus* dan *subfamili Lentiviridae*, terdiri dari 2 serotipe HIV-1 dan HIV-2. Penyebab tersering HIV adalah virus HIV-1, jarang disebabkan virus HIV-2 (biasanya pada Afrika barat dan India). HIV adalah virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia (terutama CD4 sel T, makrofag, sel dendritik) dan dapat menyebabkan AIDS. (Latuperissa, 2018)

AIDS merupakan kumpulan gejala klinis akibat penurunan sistem imun yang disebabkan oleh infeksi virus HIV yang bermanifestasi dengan munculnya berbagai penyakit infeksi oportunistik, keganasan, gangguan metabolisme dan lain-lain. Manifestasi klinis yang timbul pada penderita AIDS disebabkan oleh adanya kerusakan progresif pada sistem kekebalan tubuh, sehingga sangat rentan dan mudah terjangkit berbagai macam infeksi. (Latuperissa, 2018)

#### II.1.2 Epidemiologi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

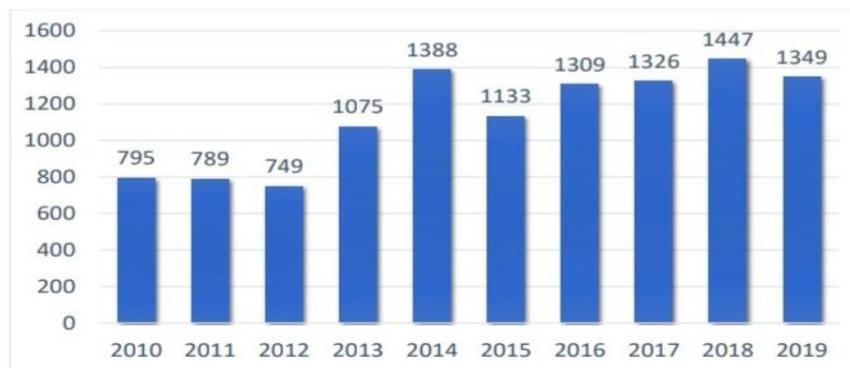
Kasus AIDS pada anak dilaporkan pertama kali oleh *Control of Disease Center* (CDC) Amerika pada tahun 1982. Jumlah penderita HIV terus meningkat sejak tahun 2001 - 2012 dan kemudian menurun sampai tahun 2020. *UNAIDS* melaporkan bahwa pada akhir tahun 2020, terdapat sekitar 38 juta penduduk dunia terinfeksi HIV dan termasuk 2,1 juta anak (usia <15 tahun) terinfeksi HIV, jumlah ini mengalami penurunan 5% dari tahun 2016. (UNAIDS, 2021)

Penurunan juga terjadi pada jumlah kasus kematian anak terkait penyakit AIDS yang sejak tahun 2007 mengalami penurunan menjadi sekitar 150.000 kasus. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan jumlah anak yang mendapatkan terapi antiretroviral dan upaya preventif untuk mencegah penularan HIV dari ibu hamil ke janin dengan cara pemberian antiretroviral. (WHO, 2016)

Diperkirakan terdapat 2 juta infeksi baru HIV terjadi di seluruh dunia, 330.000 diantaranya adalah anak-anak (usia <15 tahun) dan 150.000 anak meninggal dunia karena AIDS. Indonesia tergolong negara dengan jumlah kasus HIV/AIDS yang terus meningkat sekitar 10% dengan total jumlah penderita sebanyak  $\pm$  540.000 jiwa termasuk 18.000 anak, dengan kasus baru pada anak adalah 3.200 (usia <15 tahun) dari tahun 2001-2020. (UNAIDS,2021)

Data statistik mengenai kasus HIV/AIDS di Indonesia yang dilaporkan hingga Juni 2020 adalah jumlah kumulatif infeksi HIV sebanyak 398.784 kasus sedangkan untuk AIDS sebanyak 65.750 kasus. Dari data tersebut dilaporkan juga kasus HIV baru pada tahun 2019 adalah 50.282 kasus sedangkan kasus AIDS adalah 7.036 kasus. Adapun total kumulatif HIV pada anak usia 0 - 14 tahun sebanyak 18.416 kasus. Sedangkan kasus baru infeksi HIV pada anak sebanyak 3.200 kasus. Jumlah infeksi HIV masih terus mengalami peningkatan (Gambar 1). Hal ini disebabkan oleh skrining HIV pada ibu hamil belum selalu dilakukan pada saat kunjungan antenatal sehingga langkah pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak tidak dapat dilaksanakan dengan baik akibatnya jumlah kasus anak HIV anak masih terus bertambah. Sampai saat ini HIV/AIDS menjadi masalah kesehatan global dan menjadi salah satu perhatian khusus dalam program MDGs (*Milenium Development Goals*) 2010 yaitu poin ke 6 yang berisi pengendalian HIV/AIDS, malaria dan penyakit infeksi lainnya. (Kemenkes, 2020).<sup>8</sup>

Di Kawasan Timur Indonesia, Sulawesi Selatan adalah propinsi terbesar kedua setelah Papua dalam hal tingkat pandemi HIV/AIDS. Semua wilayah kabupaten/kota di dalam wilayah propinsi Sulawesi Selatan telah ditemukan kasus HIV/AIDS, diantaranya yang tertinggi di Kota Makassar dan Pare-Pare. Bahkan, Kota Makassar disebut masuk peringkat ketiga Kota dengan penderita HIV/AIDS tertinggi di Indonesia, setelah kota Jayapura dan Jakarta. (Kemenkes, 2020)



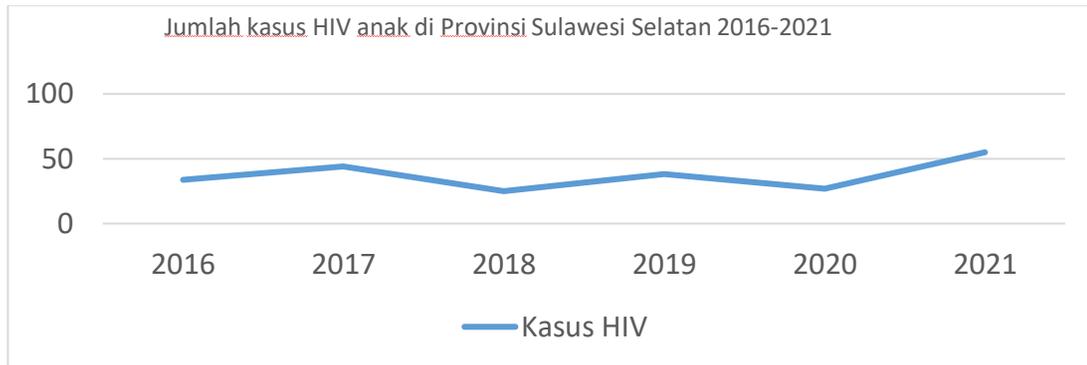
**Gambar 1 Jumlah Kasus HIV pada anak (0-14 tahun) di Indonesia Sejak Tahun 2010- Tahun 2019**

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada bulan Maret 2020 melaporkan Sulawesi Selatan menduduki peringkat ke-8 sebagai provinsi dengan kasus kumulatif HIV/AIDS terbanyak di Indonesia (Tabel 1).

**Tabel 1. Sepuluh provinsi di Indonesia dengan kumulatif kasus HIV dan AIDS terbanyak sampai dengan Maret 2020**

Peringkat	Provinsi	HIV	AIDS	Jumlah
1	Jawa Timur	58.673	20.904	79.577
2	DKI Jakarta	67.137	10.624	77.761
3	Papua	36.997	23.609	60.606
4	Jawa Barat	41.878	7.562	49.440
5	Jawa Tengah	34.805	12.236	47.041
6	Bali	22.000	8.340	30.340
7	Sumatera Utara	19.979	4.065	24.044
8	Sulawesi Selatan	10.699	3.416	14.115
9	Banten	10.260	3.191	13.451
10	Kepulauan Riau	10.011	2.095	12.106

Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan pada bulan November 2021, Jumlah penderita HIV pada anak dalam 5 tahun terakhir cenderung mengalami peningkatan, yaitu pada tahun 2016 ditemukan 34 kasus, kemudian meningkat pada tahun 2017 ditemukan 44 kasus, tahun 2018 terdapat 25 kasus, tahun 2019 ditemukan 38 kasus, tahun 2020 ditemukan 27 kasus kemudian meningkat kembali pada tahun 2021 yaitu 55 kasus. (Dinkes Provinsi Sulawesi Selatan, 2021)



**Gambar 2. Kasus kumulatif HIV & AIDS di Provinsi Sulawesi Selatan Tahun 2016-2021**

### II.1.3 Transmisi *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome*

HIV pada anak umumnya (sekitar >90%) melalui transmisi vertikal dari ibu terinfeksi kepada janinnya sedangkan transmisi horizontal melalui transfusi darah dan pelecehan seksual atau pemakaian jarum suntik pemakai narkoba suntik. Pada transmisi horizontal, diawal perjalanan infeksi virus HIV, biasanya masih belum menimbulkan gejala, sehingga bila gejala sudah timbul saat dewasa muda, mungkin telah terinfeksi virus HIV saat usia remaja. (Latuperissa, 2018)

Transmisi vertikal dari ibu ke janin atau bayi baru lahir dapat terjadi secara transplasental saat antepartum, intrapartum dan postpartum. Berdasarkan penelitian pada bayi yang tidak mendapat air susu ibu (ASI), prevalensi infeksi intrauterin sebesar 25 - 40%, sehingga dengan demikian proporsi transmisi terbesar terjadi saat antepartum/intrauterin. Bayi yang dicurigai mendapat infeksi intrauterin adalah bila didapatkan hasil kultur atau *polymerase chain reaction* (PCR) yang diambil dalam 48 jam pertama kehidupan menunjukkan hasil positif. Jika pada minggu pertama hasil pemeriksaan ditemukan hasil negatif maka dilakukan pemeriksaan ulang dan jika hasil pada minggu berikutnya positif, maka dianggap bayi mendapat infeksi intrauterin. (Matondang, 2010)

Mekanisme transmisi intrauterin diperkirakan terjadi melalui plasenta, karena limfosit ibu yang terinfeksi masuk melalui plasenta dan cairan amnion. Bukti bahwa janin mendapat infeksi intrauterin diperoleh dari jaringan janin yang terinfeksi HIV yang mengalami abortus pada trimester pertama dan kedua kehamilan. Bukti lain adanya infeksi intrauterin bisa didapatkan dari isolasi cairan amnion dengan ditemukannya virus HIV. Kemungkinan terjadinya infeksi terhadap bayi lebih tinggi bila ibu terinfeksi selama masa kehamilan. Transmisi intrapartum dapat terjadi karena terdapat lesi di kulit atau mukosa bayi

atau karena tertelannya darah atau sekret ibu selama kelahiran. Faktor risiko timbulnya infeksi intrapartum antara lain ketuban pecah dini, persalinan per vaginam dan bayi kembar pertama. (Latuperissa, 2018)

Bayi lahir dari ibu yang terinfeksi HIV tetapi tidak terinfeksi selama kehamilan dan kelahiran masih dapat terinfeksi melalui ASI. Kemungkinan terinfeksi melalui ASI makin tinggi bila ibu belum mendapatkan terapi ARV selama hamil. Beberapa faktor yang mempengaruhi risiko transmisi melalui ASI yaitu usia bayi, pola pemberian ASI, kesehatan payudara ibu terinfeksi selama menyusui dan terdapat lesi pada mulut bayi serta terutama pemberian *mix feeding* (ASI dan susu formula). Terdapat bukti dari penelitian di Zimbabwe bahwa sekitar 50 - 75% transmisi HIV melalui ASI terjadi pada enam bulan pertama kehidupan dan menurun pada dua tahun kehidupan. Bayi yang menerima ASI eksklusif memiliki risiko lebih rendah tertular melalui ASI dibandingkan dengan bayi yang mendapat *mix feeding*. (Stella, 2008)

Pengenalan makanan pendamping ASI terlalu dini meningkatkan risiko untuk masuknya patogen yang diakibatkan adanya gangguan pada mukosa gastrointestinal sehingga meningkatkan risiko atau memudahkan virus HIV untuk masuk ke dalam tubuh. Mastitis, abses payudara dan puting luka atau berdarah akan meningkatkan risiko transmisi melalui ASI. Faktor risiko terjadinya transmisi vertikal secara umum yaitu keparahan penyakit ibu, maternal viral load dan terdapatnya virus pada sekret vagina tanpa memperhatikan kadar virus dalam plasma. (Latuperissa, 2018)

Keparahan penyakit ibu dapat diketahui dari tingkat penurunan CD4+, nilai cut-off point risiko tinggi terjadinya transmisi vertikal berdasarkan hasil penelitian berbeda-beda, yaitu CD4 700 sel/ $\mu$ L, 500 sel/ $\mu$ L, dan 200 sel/ $\mu$ L (Jonathan, 2018)

#### II.1.4 Patogenesis *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome* pada anak

HIV pertama kali ditemukan oleh sekelompok peneliti yang dikepalai oleh *Luc Montagnier* pada tahun 1983, HIV merupakan virus RNA diploid berserat tunggal (*single stranded*) berdiameter 100 - 120 nm. HIV memiliki *reverse transcriptase enzym*, yang mampu mengubah RNA menjadi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada sel yang terinfeksi, kemudian berintegrasi dengan DNA sel host dan selanjutnya dapat berproses untuk replikasi virus. (Matondang, 2010)

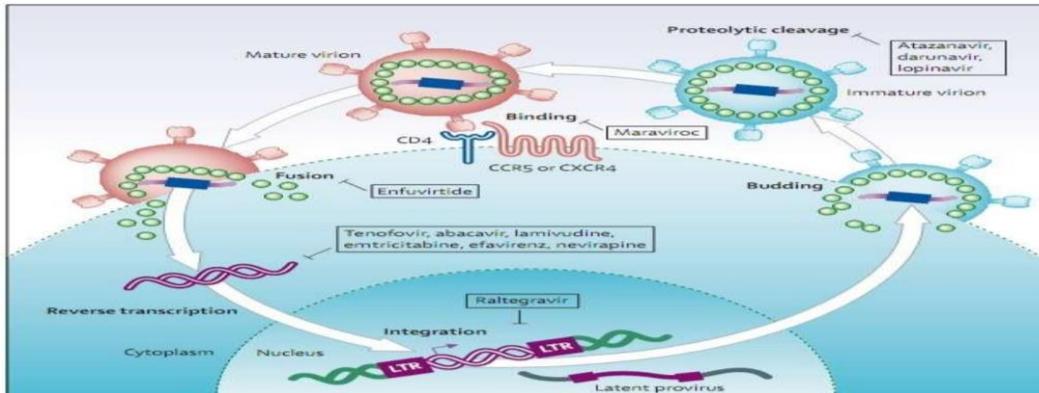
Sistem imun manusia sangat kompleks, kerusakan pada salah satu komponen sistem imun akan mempengaruhi sistem imun secara keseluruhan. Mekanisme utama infeksi HIV dimulai setelah virus masuk ke dalam tubuh pejamu, kemudian akan menginfeksi sel T helper yang memiliki reseptor CD4 di permukaannya, makrofag, sel dendritik, dan organ limfoid. Fungsi penting sel T helper antara lain, menghasilkan zat kimia yang berperan sebagai stimulasi pertumbuhan dan pembentukan sel-sel lain dalam sistem imun dan pembentukan antibodi, sehingga penurunan sel T CD4 menurunkan imunitas dan menyebabkan penderita lebih mudah terinfeksi. (Matondang, 2010)

Selubung protein yaitu gp120 memanfaatkan CD4 sebagai reseptor untuk perlekatan awal, kemudian gp120 membutuhkan koreseptor *chemokine* CCR5 untuk memungkinkan selubung protein kedua yaitu gp41 untuk berinteraksi dengan membrane sel pejamu dan memungkinkan HIV masuk kedalam sel. RNA dari HIV kemudian akan membentuk DNA serat ganda oleh *enzyme reverse transcriptase* di dalam sel CD4. Kemudian DNA ini dibawa ke dalam nucleus dan terintegrasi secara acak didalam genom sel pejamu, RNA ditranskripsi dari cetakan DNA, selanjutnya ditranslasi menjadi protein virus. Poliprotein precursor dipecah oleh *enzyme protease* menjadi protein structural. Hasil pecahan

ini menghasilkan partikel virus infeksius yang keluar dari permukaan sel dan bersatu dengan membrane sel pejamu. Virus baru yang terbentuk selanjutnya akan menginfeksi sel lainnya dan mengulang proses tersebut. (Matondang, 2010)

Walaupun perjalanan infeksi HIV bervariasi pada setiap individu, terdapat suatu pola umum perjalanan infeksi HIV. Periode sindrom HIV akut berkembang sekitar 3 - 6 minggu setelah terinfeksi, dihubungkan dengan jumlah virus HIV yang meningkat diikuti berkembangnya respon selular dan hormonal terhadap virus. Penderita HIV mengalami periode klinis laten (asimtomatis) yang dapat bertahan selama bertahun-tahun dan terjadi penurunan sel T CD4 yang progresif dalam jaringan limfoid. Dalam perjalanan selanjutnya muncul gejala konstitusional serta tanda-tanda infeksi oportunistik atau neoplasma yang memasuki periode AIDS. (Matondang, 2010)

Patogenesis infeksi HIV pada anak berbeda dengan orang dewasa, ditandai dengan tingginya jumlah virus dan progresi penyakit yang lebih cepat. Manifestasi yang berbeda berhubungan dengan sistem imun yang belum matang (imature), mengakibatkan berubahnya respon host terhadap infeksi HIV. Perkembangan infeksi HIV pada bayi dan anak tidak dapat ditentukan dengan pasti, sekitar 15 - 20% mempunyai perjalanan penyakit yang cepat dengan AIDS dan kematian pada tahun pertama dan kedua. (Latuperissa, 2018)



Gambar 3. Patogenesis HIV

### II.1.5 Manifestasi klinis *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome*

Manifestasi klinis HIV pada anak bervariasi dari asimtomatis sampai derajat berat atau AIDS. Tanda dan gejala AIDS pada anak terutama pada umur muda karena penularan vertikal dari ibu ke anak. Sekitar 50% kasus terjadi pada umur <1 tahun (*rapid progressor*) dan 82% pada umur <2 tahun (*intermediate*), dan terdapat kasus transmisi vertikal dari ibu ke anak yang belum memperlihatkan manifestasi klinis berat saat umur 10 tahun (*slow progressor*). (Matondang, 2010)

Manifestasi klinis HIV pada anak lebih cepat memburuk dibandingkan dengan orang dewasa, sehingga HIV pada anak sering didiagnosis setelah terjadi kondisi penyakit yang berat. Sekitar 40% HIV didiagnosis pada umur <12 bulan dan 60% didiagnosis pada umur <24 bulan. (Matondang, 2010)

Gejala dan tanda klinis timbul akibat infeksi mikroorganisme yang ada di sekitar lingkungan anak. Gejala tidak khas umumnya seperti demam, nyeri pada otot, lemas. Kondisi immunodefisiensi perlu dipertimbangkan bila anak mengalami infeksi bakteri rekuren terutama meningitis, pneumonia, otitis media, sinusitis, dan pneumonia, tetapi kejadiannya akan lebih sering dan berat. Timbulnya infeksi jamur berulang

(candidiasis oral/trush) yang tidak berespon terhadap pengobatan antifungal standar menunjukkan disfungsi limfosit. Anak gagal tumbuh tanpa ditemukan gangguan metabolik dan endokrin, perlu dipikirkan kemungkinan infeksi HIV. Hal ini disebabkan oleh progresivitas penyakit atau akibat malnutrisi. (Latuperissa, 2018)

#### **II.1.6 Diagnosis *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome* pada bayi dan anak**

Diagnosis HIV/AIDS pada bayi dan anak berdasarkan adanya riwayat transmisi, manifestasi klinis, pemeriksaan virologis (PCR DNA/RNA) dapat dilakukan pada saat bayi berusia 6-8 minggu yakni ditemukan DNA/RNA HIV (karena spesifitas dan sensitifitas mencapai >95%) dan pemeriksaan serologis pada saat anak berusia 18 bulan yaitu ditemukan antibody positif terhadap virus HIV (Matondang, 2010)

#### **II.1.7 Stadium *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome* pada bayi dan anak**

Stadium HIV/AIDS pada bayi dan anak menurut WHO berdasarkan penyakit yang secara klinis berhubungan dengan HIV yaitu:

**Stadium klinis I** : Asimptomatik, Limfadenopati generalisata persisten.

**Stadium klinis II** : Hepatosplenomegali persisten yang tidak dapat dijelaskan, Erupsi pruritik popular, Angular cheilitis, Moluskum contagiosum yang luas, Ulserasi oral berulang, Pembesaran kelenjar parotis persisten yang tidak dapat dijelaskan, Herpes zoster, Infeksi saluran nafas kronik atau berulang (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis), Infeksi kuku oleh fungus.

**Stadium klinis III** : Malnutrisi sedang yang tidak dapat dijelaskan, tidak berespon secara adekuat terhadap terapi standard, diare persisten yang tidak dapat dijelaskan (14 hari atau lebih), Demam persisten yang tidak

dapat dijelaskan (lebih dari 37.5°C intermitten atau konstan, >1 bulan), Kandidosis oral persisten, *Oral hairy leukoplakia*, Periodontitis/gingivitis ulseratif nekrotikans akut, TB kelenjar, TB paru, Pneumonia bakterial yang berat dan berulang, Pneumonitis interstitial limfoid simtomatik, Penyakit paru-berhubungan dengan HIV yang kronik termasuk bronkiektasis, Anemia yang tidak dapat dijelaskan (<8gr/dl), neutropenia (<500/mm<sup>3</sup>) atau trombositopenia (<50.000/mm<sup>3</sup>).

***Stadium klinis IV:*** Malnutrisi, wasting dan stunting berat yang tidak dapat dijelaskan dan tidak berespon terhadap terapi standard, Pneumonia pneumosistis, Infeksi bakterial berat yang berulang (misalnya empiema, piomiositis, infeksi tulang dan sendi, meningitis, kecuali pneumonia), Infeksi herpes simplex kronik (orolabial atau kutaneus >1 bulan atau visceralis di lokasi manapun), TB ekstrapulmonal, *Sarkoma Kaposi*, Kandidiasis esophagus (atau trakhea, bronkus, atau paru), Toksoplasmosis susunan saraf pusat, Ensefalopati HIV, Infeksi CMV, retinitis atau infeksi CMV pada organ lain, dengan onset umur >1 bulan, Kriptokokosis ekstrapulmonal termasuk meningitis, Mikosis endemik diseminata (histoplasmosis, coccidiomycosis), Kriptosporodiosis kronik (dengan diare), Isosporiasis kronik, Infeksi mikobakteria non-TB diseminata, Kardiomiopati atau nefropati yang dihubungkan dengan HIV yang simtomatik, Limfoma sel B non-Hodgkin atau limfoma serebral, Progressive multifocal leukoencephalopathy. (WHO, 2006)

### **II.1.8 Terapi *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome***

Obat antiretroviral (ARV) berfungsi untuk menghambat replikasi virus, mengembalikan dan menjaga fungsi imunitas, menurunkan mortalitas dan morbiditas, mencegah mutasi virus yang menyebabkan resistensi obat, meminimalkan toksisitas obat, dan tercapainya

pertumbuhan dan perkembangan anak yang normal sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup anak. Hal ini dapat diketahui dengan peningkatan status imunologi (CD4) setelah pemberian terapi. (Latuperissa, 2018)

Berdasarkan ketersediaan dan pedoman terapi ARV yang direkomendasikan oleh WHO untuk obat lini pertama yaitu *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NRTI) dan *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI). Pemberian ARV tidak dapat diberikan begitu saja, diperlukan pertimbangan dari berbagai faktor seperti kemampuan dan kesanggupan pengobatan jangka panjang, resistensi obat, efek samping obat, jangkauan untuk memperoleh obat serta saat yang tepat untuk memulai terapi. Memulai terapi ARV sejak dini dihubungkan dengan manfaat klinis dan sebagai upaya dalam pencegahan HIV, meningkatkan kelangsungan hidup serta mengurangi kejadian HIV di masyarakat. *The Guidelines on HIV Treatment* merekomendasikan terapi ARV pada anak menurut WHO tahun 2021 adalah terapi ARV harus dimulai pada semua anak terinfeksi HIV terlepas dari stadium klinis WHO atau jumlah sel CD4 yaitu, pertama pada bayi yang didiagnosis pada tahun pertama kehidupan (rekomendasi kuat, bukti kualitas moderat). Kedua, anak-anak yang terkena infeksi HIV umur 1 - 10 tahun (rekomendasi bersyarat, bukti kualitas sangat rendah). Ketiga, remaja yang terkena infeksi HIV umur 10 - 20 tahun (rekomendasi bersyarat, bukti kualitas sangat rendah). (WHO,2021)

**Tabel 2. Terapi HIV lini pertama dan lini kedua**

	LINI PERTAMA	LINI KEDUA
DIBAWAH 3 TAHUN	2 NRTI + LPV/r (ABC atau AZT + 3TC + LPV/r)	TETAP TERUSKAN REGIMEN BERBASIS LPV/r DAN DIGANTI DENGAN 2 NRTI + EFV SAAT USIA 3 TAHUN
	2 NRTI + NVP (ABC atau AZT + 3TC + NVP)	2 NRTI + LPV/r (ABC atau AZT + 3TC + LPV/r)
DIATAS 3 TAHUN	2 NRTI + LPV/r (ABC atau AZT + 3TC + LPV/r)	2 NRTI + EFV (ABC atau AZT + 3TC + EFV) 2 NRTI + DTG (DIATAS 6 TAHUN ATAU BB>20KG)
	2 NRTI + EFV atau NVP (ABC atau AZT + 3TC + EFV atau NVP)	2 NRTI + LPV/r (ABC atau AZT + 3TC + LPV/r) 2 NRTI + DTG (DIATAS 6 TAHUN ATAU BB>20KG)

Keberhasilan terapi ARV pada anak memerlukan kerjasama pengasuh atau orang tua karena mereka harus memahami tujuan pengobatan, mematuhi program pengobatan, dan pentingnya kontrol. Jika keluarga sudah siap dan patuh maka diperbolehkan untuk memulai terapi. (Nasronudin, 2008)

### **II.1.9 Kematian anak *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome***

Kematian anak akibat infeksi HIV/AIDS merupakan salah satu fokus permasalahan di dunia sejak kasus pertama HIV/AIDS pada anak ditemukan di Amerika. Pada tahun 2004 HIV/AIDS menjadi penyebab kematian anak pertama di Afrika dan peringkat keempat penyebab kematian anak di seluruh dunia. Bahkan *Global Summary of the AIDS* dari UNAIDS melaporkan bahwa sebanyak 150.000 anak meninggal dunia karena AIDS. (UNAIDS, 2021). Di Indonesia, sejak kasus HIV/AIDS anak ditemukan sampai tahun 2020, telah dilaporkan sebanyak 2,400 kasus kematian anak HIV/AIDS. (Kemenkes, 2020)

Kematian pada anak HIV/AIDS banyak disebabkan oleh infeksi oportunistik. Penelitian di Thailand melaporkan bahwa penyebab utama kematian anak HIV/AIDS yang berhubungan dengan infeksi diantaranya pneumonia (28%), sepsis (15%), diare (10%), Tuberculosis (8%), gizi buruk (8%), meningitis (5%), kardiomiopati (3%), perdarahan serebri (3%), cryptococcal meningitis (3%), ensefalopati (3%) dan sekuele dari toxoplasmosis serebral (3%). (Collins, 2010)

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia bahwa infeksi TB adalah infeksi oportunistik terbanyak pada anak HIV, sedangkan penyebab kematian terbanyak adalah pneumonia (30%),

Tuberculosis (25%), Diare (20%), Toxoplasmosis (20%) dan meningitis (5%) (Aghnia, 2012)

## **II.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kematian anak *Human Immunodeficiency Virus***

Faktor-faktor yang mempengaruhi kematian anak HIV/AIDS dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan mikroorganisme penyebab infeksi oportunistik.

### **II.2.1 Lingkungan**

Faktor lingkungan dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

#### **1) Dukungan sosial**

Progresivitas penyakit HIV pada anak dapat meningkatkan stress psikis. Stigma di masyarakat tentang pasien HIV biasanya negatif, hal ini dapat mempengaruhi afek, kegiatan sehari-hari, bahkan dapat menyebabkan kematian. Selain itu masalah yang harus dihadapi lainnya adalah terapi jangka panjang dan kepatuhan minum obat. Kedua hal ini sangat memberatkan pasien maupun keluarga. Tingkat kesulitan semakin meningkat ketika pasien HIV adalah anak atau remaja. Bimbingan dan konseling juga harus diberikan secara terus menerus bagi anggota keluarga lain agar mereka memahami penyakit HIV/AIDS dan mendukung keluarga yang mengasuh anak HIV/AIDS. Kepatuhan dalam pengobatan umumnya didapat dengan pendekatan keluarga. (Ubra, 2012)

Situasi ini akan meningkatkan kebutuhan seorang pengasuh dan anggota keluarga lain untuk membantu dalam hal terapi, kegiatan sehari-hari dan psikis pasien anak HIV. Dengan adanya keterkaitan antara kondisi pasien HIV/AIDS dengan progresivitas penyakit maka perlu diciptakan lingkungan yang kondusif dengan cara meningkatkan dukungan sosial pada pasien HIV/AIDS salah satunya melalui dukungan keluarga. (WHO, 2021)

## 2) Imunisasi

Imunisasi untuk anak yang terinfeksi HIV aman diberikan dan akan memberikan efek perlindungan yang cukup baik, contoh imunisasi yang dapat diberikan pada anak terinfeksi HIV dapat dilihat pada tabel 3 (Moss, 2003)

**Tabel 3. Imunisasi pada anak HIV**

Imunisasi	Anak terinfeksi HIV asimtomatik	Anak terinfeksi HIV simptomatik
BCG	Tidak	Tidak
DPT	Ya	Ya
Hepatitis B	Ya	Ya
Polio	Ya	Ya *
Campak	Ya	Tidak **
Haemophilus influenzae, tipe B	Ya	Ya
Streptococcus pneumoniae	Ya	Ya

\* : Dapat diberikan vaksin polio inaktif (IPV) yang diberikan intramuskular

\*\* : Anak terinfeksi HIV dengan CD4+ % kurang dari 15% atau CD4+ absolut di bawah normal untuk kelompok usia, anak dengan penyakit terkait AIDS, atau anak terinfeksi HIV yang simptomatik harus dianggap mengalami immunosupresi berat dan tidak boleh mendapatkan imunisasi.

### II.2.2. Infeksi oportunistik

Infeksi oportunistik adalah infeksi yang tidak timbul pada saat imunokompeten namun akan timbul apabila terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh. Infeksi ini dapat timbul karena mikroorganisme yang berasal dari luar tubuh atau yang berasal dari flora normal dalam tubuh manusia. (Latuperissa, 2018)

Diagnosis presumptif dapat dilakukan apabila pemeriksaan virologi tidak tersedia atau karena terkendala biaya pada pasien anak yang dicurigai HIV akibat penularan dari ibu dengan menggunakan pemeriksaan serologi disertai 3 infeksi oportunistik yaitu pneumonia, kandidiasis dan sepsis. (Kemenkes, 2021)

Salah satu faktor yang mempengaruhi kematian anak HIV/AIDS adalah mikroorganisme infeksi oportunistik, yang terdiri dari:

### **1) Mikroorganisme infeksi oportunistik**

Mikroorganisme dapat menurunkan efektifitas pengobatan dan memperbesar risiko komplikasi serta memberikan prognosis yang buruk bagi pasien yang mengalami infeksi HIV. Contoh infeksi oportunistik adalah infeksi tuberculosis, pneumonia, kandidiasis, diare, toxoplasmosis, Salmonellosis, Herpes simpleks, Herpes, CMV. Oleh sebab itu, terapi yang adekuat dan pengobatan penyakit infeksi yang berat sangat penting untuk mempertahankan kondisi mereka agar tidak bertambah parah dan berujung dengan kematian. (Matondang, 2010)

Berdasarkan penelitian di Afrika Selatan, mikroorganisme infeksi oportunistik menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada anak HIV (Bryan, 2011)

### **2) Virulensi mikroorganisme infeksi oportunistik**

Virulensi mikroorganisme infeksi oportunistik bermacam-macam tergantung mikroorganisme penyebab. Seperti misalnya pada infeksi PCP, tidak semua strain *Pneumocystis Jirovecii* sebagai patogen. Dalam keadaan imunokompeten, *Pneumocystis Jirovecii* hidup berdampingan dengan sel imun host dan menyebabkan sedikit kerusakan sel imun atau tidak menyebabkan kerusakan sama sekali, sedangkan pada keadaan imunodefisiensi dapat menyebabkan kerusakan yang progresif. PCP merupakan penyebab kematian terbanyak pada anak yang terinfeksi HIV, sekitar  $\pm 30\%$  dari seluruh kasus AIDS. Insidensi tertinggi PCP pada anak HIV ditemukan pada tahun pertama kehidupan, dengan puncak kasus pada usia 3 - 6 bulan. (WHO,2021)

Menurut penelitian di Brazil, *Pneumocystis Jirovecii* merupakan mikroorganisme yang paling banyak menyebabkan kematian pada anak dengan HIV. (Sandra, 2015)

Infeksi oportunistik yang disebabkan oleh kuman di rumah sakit salah satunya adalah pneumonia. Pneumonia yang didapatkan selama

masa perawatan dirumah sakit disebut *Hospital Acquired Pneumonia*. Pneumonia jenis ini perlu diperhatikan secara serius karena terkait dengan mekanisme pertahanan tubuh pasien dan organisme yang menginfeksi lebih berbahaya dibanding organisme infeksi di komunitas. Pasien di rumah sakit sangat rentan terinfeksi bakteri Gram negatif dan *Staphylococci*. Pneumonia merupakan penyakit infeksi yang cukup serius jika ditemukan pada pasien dengan gangguan sistem imun, terutama pada pasien HIV/AIDS. Pneumonia pada pasien HIV/AIDS menyebabkan kematian sebanyak 50% dari semua kasus kematian di Indonesia. (Yani, 2006)

Menurut penelitian di Nigeria, *Pneumonia* merupakan yang paling banyak menyebabkan kematian pada anak dengan HIV setelah *enzimup* lebih dari 6 bulan. (Emmanuel, 2018)

Virulensi *Candida albicans* sebagai penyebab kandidiasis pada penderita HIV adalah karena adanya enzim hidrolitik. Enzim hidrolitik ini diproduksi oleh *Candida albicans* yang disekresikan dalam bentuk proteinase aspartate yang memiliki peran saat invasi ke dalam host dengan cara mencerna atau menghancurkan membran sel dan mendegradasi molekul permukaan. Didapatkan juga bukti bahwa enzim hidrolitik mampu menyerang sel dan sistem imun host untuk menghindari atau memblokir aktivitas antimikroba. (Latuperissa, 2018)

Menurut penelitian di Brazil, *Candidiasis* merupakan mikroorganisme penyebab kematian yang ketiga pada anak dengan HIV. (Sandra, 2015)

Patogenisitas *Mycobacterium tuberculosis* terkait dengan envelope sel yang dimilikinya. Fitur yang sangat menonjol dalam envelope sel adalah arabinogalactan-mycolate dan glikolipid bebas yang disebut trehalose dimycolate dan yang lebih spesifik adalah terdapatnya cincin siklopropan di dalam asam mikolat dari *Mycobacterium tuberculosis* yang

berkontribusi sebagai penjaga integritas struktural membran sel kompleks dan melindungi patogen dari stress oksidatif. Asam mikolat merupakan determinan signifikan dari virulensi *Mycobacterium tuberculosis*. (Lidya, 2009)

Pasien HIV erat kaitannya dengan *Tuberculosis*, oleh karena itu tatalaksana pemberian OAT segera mungkin dengan pemantauan yang baik akan meningkatkan kualitas hidup anak dengan HIV. (Kemenkes, 2016)

Menurut penelitian di Nigeria, *Tuberculosis* merupakan yang paling banyak menyebabkan kematian pada anak dengan HIV setelah *follow up* kurang dari 6 bulan. (Emmanuel, 2018)

#### **II.2.2.1 *Pneumocystis Jiroveci Pneumonia (PCP)***

Kuman *Pneumocystis* diklasifikasikan dalam golongan jamur berdasarkan analisis DNA, tetapi juga memiliki karakteristik biologis suatu protozoa. Kuman penyebab infeksi pada manusia disebut *P. Jirovecii*. Kuman ini biasa terdapat pada anak usia 2 - 4 tahun. Bayi dengan status imun yang masih kompeten, maka infeksi *P. Jirovecii* akan memiliki gejala yang ringan pada saluran nafas atau bahkan tanpa gejala. (Latuperissa, 2018)

Berdasarkan stadium klinis HIV/AIDS pada bayi dan anak menurut WHO, PCP merupakan infeksi yang muncul pada infeksi HIV/AIDS stadium klinis IV. Stadium ini diklasifikasikan sebagai stadium klinis berat. PCP merupakan penyebab kematian terbanyak pada anak yang terinfeksi HIV, sekitar  $\pm 30\%$  dari seluruh kasus AIDS. Insidensi tertinggi PCP pada anak HIV ditemukan pada tahun pertama kehidupan, dengan puncak kasus pada usia 3 - 6 bulan. Hitung CD4+ bukan merupakan indikator yang baik untuk PCP pada bayi usia <1 tahun, kebanyakan bayi dengan

PCP memiliki hitung sel  $>1.500/\mu\text{l}$  dan hitung sel dapat turun cepat dalam waktu yang singkat. (WHO, 2006)

Gambaran klinis PCP pada anak HIV sama dengan yang terdapat pada orang dewasa (contohnya demam, takipneu, dispneu, dan batuk) serta derajat keparahan dari tanda dan gejala bervariasi dari satu anak ke anak lainnya. Awitan dapat tiba-tiba atau tersembunyi dengan gejala tidak khas (batuk ringan, dispneu, susah makan dan kehilangan berat badan). Beberapa penderita mungkin tidak ada demam, tetapi hampir semua penderita mengalami takipneu pada saat diobservasi. Pemeriksaan fisik mungkin ditemukan ronkhi dengan distress pernafasan dan hipoksia. Pneumosis ekstrapulmonal jarang terdapat pada anak. (Latuperissa, 2018)

Predileksi meliputi telinga, mata, tiroid, limpa, saluran cerna, kolon transversa, hati, dan pancreas. Predileksi lainnya yang lebih jarang meliputi kelenjar adrenal, sumsum tulang, jantung, ginjal serta ureter, kelenjar limfe, meningen, korteks serebral, dan otot. (Latuperissa, 2018)

Pada infeksi PCP, paru-paru meradang, alveoli dipenuhi pus dan cairan, sehingga kemampuan menyerap oksigen menjadi berkurang. Kekurangan oksigen mengakibatkan sel-sel tubuh tidak dapat bekerja dengan baik. Oleh karena itu, selain penyebaran infeksi ke seluruh tubuh, penderita bisa meninggal karena tidak mendapat oksigen yang cukup. Bayi dengan infeksi kombinasi CMV dan *P. Jirovecii* mengalami pneumonia berat yang membutuhkan ventilator, kortikosteroid, atau bahkan sampai menyebabkan kematian. Prognosis lebih buruk jika didapatkan infeksi kombinasi dengan CMV bila dibandingkan dengan infeksi PCP saja. (WHO, 2021)

#### **II.2.2.2 *Limfoid Interstitial Pneumonitis (LIP)***

Pneumonia Interstitial Limfositik atau LIP adalah suatu sindrom yang meliputi demam, batuk dan sesak dengan gambaran infiltrat pada

paru, yang terdiri dari akumulasi limfosit interstitial dan sel plasma yang padat. LIP merupakan infeksi oportunistik yang timbul pada stadium klinis III pada anak HIV yang diklasifikasikan sebagai stadium klinis sedang. (WHO, 2006)

LIP dapat dihubungkan dengan gangguan autoimun termasuk rheumatoid arthritis, tiroiditis Hashimoto, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), dan limfoma. LIP berhubungan dengan disproteinemia, infeksi HIV tipe 1, virus Epstein-Barr, dan Human T-cell Leukimia Virus (HTLV) tipe 1. Uji laboratorium tidak spesifik untuk mendiagnosis penyakit ini, oleh sebab itu, untuk mendiagnosis dilakukan foto rontgen rongga dada, pengukuran difusi gas, dan pemeriksaan histologi. Kematian pada anak HIV/AIDS yang menderita LIP sebesar 33 - 50% dalam waktu 5 tahun setelah diagnosis ditegakkan. LIP dapat menyebabkan kematian pada anak penderita HIV/AIDS. Dalam proses perjalanan penyakitnya, LIP menyebabkan kesulitan bernafas secara progresif, sehingga penderita tidak mendapatkan pasokan oksigen yang optimal yang dapat mengakibatkan kematian. (Latuperissa, 2018)

### **II.2.2.3 *Candidiasis***

Kandidiasis merupakan infeksi yang muncul pada stadium III pada anak yang terinfeksi HIV. Stadium ini diklasifikasikan sebagai stadium klinis sedang. Kandidiasis adalah infeksi jamur terbanyak pada anak HIV, disebabkan oleh jamur genus *Candida*. *Candida albicans* merupakan penyebab terbanyak kandidiasis mukosa dan esophagus. Komplikasi penyebaran kandidiasis termasuk endoftalmitis, hepatosplenomegali dan renal kandidiasis, serta osteomyelitis. Manifestasi klinis kandidiasis orofaring meliputi pseudomembran (trush), eritema, dan hipertrofi. Oral trush dan diaper dermatitis sering terjadi pada 50 - 85% anak yang terinfeksi HIV. (Latuperissa, 2018)

Pertumbuhan kandida dalam jumlah banyak dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada rongga mulut, perubahan sensasi rasa pada lidah. Selain itu, karena pertumbuhan kandida yang berlebihan, lumen esofagus menjadi lebih sempit, sehingga menyebabkan disphagia (kesulitan menelan) pada anak dan anak menjadi kekurangan nutrisi. Kekurangan nutrisi dapat menyebabkan fase penyembuhan berlangsung lebih lama. Pada pasien imunodefisiensi, infeksi dapat menyebar melalui peredaran darah atau saluran pencernaan bagian atas yang menyebabkan infeksi berat dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan dengan tingkat kematian 50-70%. (WHO, 2021)

#### **II.2.2.4 Infeksi *Cytomegalovirus***

Infeksi CMV merupakan infeksi yang muncul pada stadium IV, stadium ini diklasifikasikan sebagai stadium klinis berat. Infeksi CMV dapat ditransmisikan secara vertikal melalui wanita yang terinfeksi kepada bayinya maupun secara horizontal melalui kontak dengan virus yang terdapat pada saliva, urin, cairan seksual, atau melalui transfusi darah, atau transplantasi organ yang terinfeksi. Sekitar 10% bayi yang terinfeksi saat dalam kandungan gejalanya muncul pada saat lahir dalam bentuk sindrom CMV kongenital dengan tingkat kematian 30%. (WHO, 2006)

Gejala sindrom CMV kongenital meliputi janin kecil selama masa kehamilan, petekia/purpura, ikterik, hepatosplenomegali, korioretinitis, mikrosefal, kalsifikasi intrakranial, gangguan pendengaran, retardasi mental, gangguan koordinasi dan dapat menimbulkan kematian. Pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh rendah, misalnya HIV/AIDS akan menyebabkan perjalanan penyakit dari HIV/AIDS cenderung lebih agresif. CMV hepatitis dapat menyebabkan kegagalan hati secara tiba-tiba dan cepat, oleh sebab itu infeksi CMV merupakan salah satu penyebab tersering kematian pada pasien dengan imunokompromise. (Swanson, 2013)

### **II.2.2.5 Tuberculosis**

TB merupakan infeksi yang muncul pada anak HIV stadium III, yang diklasifikasikan sebagai stadium klinis sedang. Dalam setiap harinya ditemukan 23.000 kasus TB aktif dan TB menyebabkan hampir 5.000 kematian. Total insidensi TB selama 10 tahun, dari tahun 2010 - 2019 diperkirakan 88.2 juta dan 8 juta diantaranya berhubungan dengan infeksi HIV. Pada tahun 2020 terdapat 1.8 juta kematian akibat TB dengan 226.000 (12.5%) diantaranya berhubungan dengan adanya infeksi HIV. (WHO, 2021)

*Mycobacterium tuberculosis* adalah kuman basil /batang tahan asam yang menyebabkan penyakit Tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyerang intrapulmonal maupun ekstrapulmonal, yang biasa disebut sebagai TB paru dan TB ekstraparu. TB ekstrapulmonal dan milier lebih banyak terdapat pada anak usia lebih muda (usia <4 tahun) yang tidak memiliki infeksi HIV. (Rahajoe, 2018)

TB kongenital dapat terjadi karena penyebaran secara hematogen *Mycobacterium tuberculosis* setelah terjadi mikobakteriemia pada ibu, pecahnya tuberkel plasenta ke dalam sirkulasi fetal, dan menelan cairan amnion atau darah ibu yang terinfeksi pada saat melahirkan. (Lidya, 2009)

Tanda klinis infeksi TB kongenital pada bayi tidak spesifik. Gejala awal meliputi nafsu makan yang berkurang dan berat badan sulit naik selama minggu pertama kehidupan, gejala infeksi saluran napas, hepatosplenomegali progresif, dan meningitis. TB paru pada anak bermanifestasi dalam bentuk infiltrat yang khas pada paru-paru bagian apikal dan juga adanya kavitasi. Secara umum TB paru muncul dalam bentuk infiltrat paru yang terlokalisir dengan limfadenopati hilus. (IDAI, 2008)

Manifestasi klinis penyakit TB pada anak infeksi HIV sama dengan anak yang tidak terinfeksi HIV. Tanda dan gejala tetap konsisten berupa pneumonia akut dengan gambaran opasitas radiologik nonspesifik. Infeksi TB diketahui dapat mempercepat progresivitas infeksi HIV oleh karena akan meningkatkan replikasi virus. Meningkatnya replikasi virus akan mengakibatkan jumlah sel CD4 semakin rendah, sehingga imunitas anak menjadi lemah. (Latuperissa, 2018)

### **II.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi oportunistik pada anak *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome***

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi oportunistik pada anak HIV/AIDS dapat klasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu berdasarkan pasien anak HIV/AIDS (host), virus HIV (agent) dan lingkungan (environment).

#### **II.3.1 Pasien anak *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome (Host)***

Faktor yang menyebabkan terjadinya infeksi oportunistik pada anak HIV/AIDS ditinjau dari host, diantaranya:

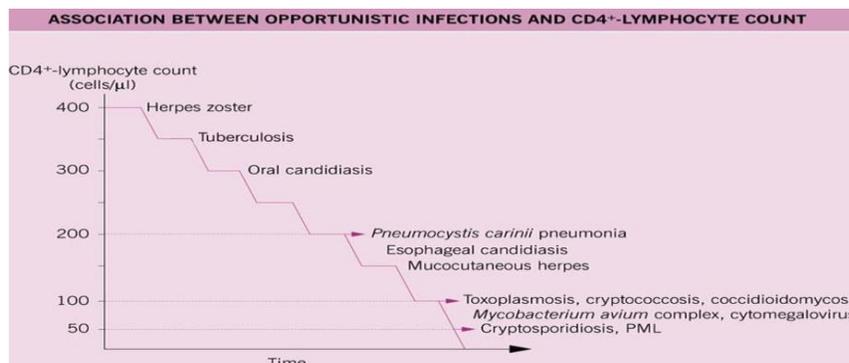
##### **1) Jumlah CD4**

Sel CD4 adalah sel limfosit yang termasuk dalam bagian terpenting dari sistem kekebalan tubuh manusia. Ketika manusia terinfeksi HIV, virus akan menyerang sel CD4 dan menjadi bagian dari sel tersebut. Sel CD4 merupakan sel inang dari virus HIV, virus ini bereplikasi di dalam sel CD4. Setelah terbentuk virus baru, virus ini keluar dari sel CD4 dan sel CD4 yang ditinggalkan akan mengalami lisis dan akan menyebabkan penurunan jumlah CD4, semakin menurunnya sel CD4 berarti semakin

mungkin terserang penyakit atau mungkin akan mengalami infeksi oportunistik. (Matondang, 2010).

Pemeriksaan CD4 dilakukan 6 bulan setelah terapi ARV untuk mengetahui efektifitas terapi ARV, bila tidak mengalami perbaikan maka diberikan ARV lini kedua. Rendahnya jumlah sel CD4 merupakan salah satu faktor yang berhubungan terhadap terjadinya infeksi oportunistik. TB dan kandidiasis umumnya berkembang pada jumlah CD4 200 - 500 sel/mm<sup>3</sup>, sedangkan infeksi PCP umumnya terjadi pada jumlah CD4 ≤200 sel/mm<sup>3</sup>, infeksi CMV dapat terjadi ketika jumlah CD4 turun di bawah 100 sel/mm<sup>3</sup>. (WHO, 2021)

Pada penelitian di Kenya, kejadian infeksi oportunistik berhubungan kuat dengan jumlah CD4, terutama pada jumlah CD4 <200 sel/μl. (Wamalwa, 2010), Sedangkan penelitian di Indonesia, terdapat hubungan yang signifikan antara penurunan jumlah CD4 dengan infeksi oportunistik (Lubis, 2014).



**Gambar 4. Hubungan infeksi oportunistik dengan jumlah limfosit CD4**

## 2) Umur

Umur seorang anak penderita HIV/AIDS menentukan infeksi oportunistik yang didapat. Seperti misalnya infeksi PCP, kuman penyebab infeksi ini biasanya didapatkan pada anak dengan antibody serum >80% pada umur 2 - 4 tahun. Insidensi tertinggi PCP pada anak HIV ditemukan pada tahun pertama kehidupan, dengan puncak kasus pada umur 3 - 6

bulan. Infeksi LIP banyak menyerang anak HIV yang berusia kurang dari 13 tahun. Infeksi CMV dapat diperoleh selama masa bayi melalui transmisi vertikal dari ibu HIV sedangkan pada umur kurang dari 5 tahun anak HIV berisiko untuk terinfeksi TB. (WHO, 2021).

Pada anak yang terinfeksi HIV dan tidak mendapatkan pengobatan ARV, akan berkembang menjadi AIDS 2-4 tahun kemudian yaitu setelah CD4 turun  $< 200 \text{ sel/mm}^3$  sehingga menyebabkan angka kematian yang tinggi pada anak dibawah 2 tahun. Penelitian di Brazil menyebutkan bahwa kasus infeksi oportunistik meningkat pada usia kurang dari 5 tahun. (Sandra, 2015)

### **3) Kepatuhan terapi antiretroviral dan lama minum antiretroviral**

Kepatuhan atau adherence pada terapi adalah suatu keadaan dimana pasien mematuhi pengobatannya atas dasar kesadaran sendiri, bukan hanya karena mematuhi perintah dokter. Kepatuhan harus selalu dipantau dan dievaluasi secara teratur pada setiap kunjungan. Kegagalan terapi ARV sering diakibatkan oleh ketidakpatuhan pasien mengkonsumsi ARV. (WHO, 2021)

Penelitian di Nigeria, didapatkan hasil bahwa kepatuhan minum obat ARV yang rendah meningkatkan kejadian infeksi oportunistik (Iroezindu, 2013), pada penelitian terbaru di Afrika Selatan, didapatkan hasil kepatuhan minum obat ARV yang baik lebih dari 6 bulan menurunkan kejadian infeksi oportunistik (Avy, 2021). Penelitian di Indonesia menyimpulkan kepatuhan minum ARV yang rendah kurang dari 6 bulan merupakan faktor risiko kematian HIV pada anak. (Dyah, 2016)

### **4) Stadium klinis**

Stadium HIV/AIDS pada anak diklasifikasikan menurut penyakit yang secara klinis berhubungan dengan HIV, masing-masing stadium memiliki infeksi tertentu yang mengindikasikan seorang pasien anak HIV/AIDS berada pada stadium tersebut. Infeksi oportunistik merupakan

salah satu bukti anak terinfeksi HIV, sebab gejala dan manifestasi klinis pada anak HIV sering tidak khas, sehingga sering menyebabkan *miss diagnose*. Infeksi oportunistik pada stadium klinis awal sering tidak menimbulkan gejala dan jenis infeksiya masih ringan, sedangkan pada stadium lanjut infeksi oportunistik yang muncul semakin beragam dan semakin berat. (WHO,2006).

Penelitian di Kenya menyebutkan bahwa kasus infeksi oportunistik meningkat pada stadium III-IV berdasarkan klasifikasi WHO. (Wamalwa, 2010), Penelitian di Zambia menyebutkan bahwa kasus infeksi kematian meningkat pada stadium III-IV berdasarkan klasifikasi WHO. (Carolyn, 2007), sedangkan penelitian di Indonesia menyebutkan bahwa kasus kematian meningkat pada stadium III-IV berdasarkan klasifikasi WHO. (Rachmat, 2012)

### **5) Nutrisi**

Infeksi HIV dapat mempengaruhi status nutrisi baik makronutrien maupun mikronutrien serta sistem imun pasien HIV/AIDS. (Susanto, 2011).

Perubahan status nutrisi tersebut disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain yaitu anoreksia, hipermetabolik, hiperkatabolik, infeksi kronis (kandidiasis), depresi dan efek samping obat ARV. Tanpa dukungan nutrisi yang adekuat, stress metabolik akibat infeksi dapat menimbulkan kehilangan berat badan dan rusaknya sel bagian tubuh organ vital. (IDAI, 2011) Penurunan berat badan 10 - 20% dari semula, sangat mengurangi kemampuan daya tahan tubuh dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas, bahkan kehilangan 40% berat badan dapat menyebabkan kematian. (Kemenkes, 2011)

Pada infeksi HIV terjadi peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menurunkan jumlah limfosit T akibat apoptosis. Nutrisi yang adekuat dapat mempertahankan dan meningkatkan fungsi

kekebalan tubuh secara optimal. Dukungan nutrisi dapat meningkatkan respon klinis yang baik pada orang yang terinfeksi HIV dan menghambat perkembangan penyakit HIV, sehingga terjadi peningkatan kualitas hidup serta menurunkan mortalitas terkait penyakit infeksi oportunistik. (Murage, 2011)

Penelitian di Malawi menyebutkan bahwa kasus infeksi oportunistik meningkat pada pasien gizi buruk (Mark, 2012), dan penelitian di Indonesia menyebutkan bahwa kasus infeksi oportunistik juga meningkat pada pasien gizi buruk (Rachmat, 2012)

## **6) Kadar Hemoglobin**

Prevalensi anemia pada infeksi HIV cukup tinggi, berkisar antara 50-95% bergantung pada stadium penyakitnya. Semakin lanjut penyakit, maka kejadian anemia juga makin tinggi dan anemia meningkatkan morbiditas serta mortalitas pada anak. (Endang, 2018). Anemia secara tidak langsung akan menyebabkan kematian dan mempengaruhi kualitas hidup penderita HIV dan telah terbukti sebagai faktor risiko independen terhadap kematian karena HIV. (Sumantri, 2012)

Prevalensi anemia pada penderita HIV-AIDS di salah satu klinik rumah sakit di Indonesia sebesar 41,6% dan faktor risiko yang berperan dalam kejadian anemia yaitu indeks massa tubuh (IMT) yang rendah, *cluster differentiation 4* (CD4) 1–50/ mm<sup>3</sup>, kandidiasis oral, dan obat ARV sebagai faktor protektif. (Sumantri, 2009)

Faktor risiko yang berpengaruh pada perjalanan HIV-AIDS yaitu usia, jenis kelamin, IMT, jumlah CD4 pada awal diagnosis, pemakaian ARV serta ada tidaknya anemia. Anemia merupakan faktor risiko independen untuk kematian pada HIV-AIDS, di samping jumlah CD4 dan *viral load*. (Sumantri, 2012)

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa hal yang berhubungan dengan kematian pada penderita HIV-AIDS yaitu usia, jenis kelamin, IMT,

anemia, jumlah CD4, VL, infeksi oportunistik, dan keganasan. Anemia, jumlah CD4, dan VL sudah diketahui merupakan faktor risiko penting untuk kematian. Indeks massa tubuh diketahui juga merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya anemia dan progresivitas penyakit. (Sandra, 2015)

### **II.3.2 Virus *Human Immunodeficiency Virus (Agent)***

Salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian infeksi oportunistik pada anak HIV/AIDS adalah faktor dari virus HIV itu sendiri, hal ini dapat ditinjau dari:

#### **1) Plasma viral (viral load)**

Plasma viral (viral load) merupakan suatu indikator langsung dari keseluruhan jumlah RNA yang diproduksi oleh virus HIV pada seseorang yang terinfeksi HIV. (Latuperissa, 2018). Pengukuran HIV RNA di dalam darah dapat secara langsung mengukur besarnya replikasi virus, memiliki peran yang penting dalam perjalanan infeksi HIV. Pemeriksaan viral load HIV dilakukan sebagai prediktor yang lebih baik daripada pemeriksaan sel limfosit T CD4. (WHO, 2021)

Menurut penelitian di Kenya, parameter klinis tambahan yang diidentifikasi sebagai determinan terjadinya infeksi oportunistik adalah jumlah CD4 yang rendah, terapi HAART yang singkat, dan tingginya viral load. (Wamalwa, 2010)

#### **2) Resistensi virus HIV**

Infeksi oportunistik selalu ditemukan pada pasien HIV meskipun perkembangan HAART (*Highly active antiretroviral therapy*) cukup bagus. Kesulitan untuk mendapatkan HAART bagi sebagian besar pasien HIV/AIDS merupakan sebab utama dari masalah tersebut. Pasien yang mendapatkan HAART, beberapa diantaranya mungkin tidak berespon terhadap terapi. Hal ini disebabkan oleh adanya toksisitas obat, kepatuhan

obat yang buruk atau resisten si obat terhadap virus HIV. Resistensi obat dapat terjadi karena mutasi dari struktur genetik HIV yang berbentuk RNA, satu untai protein yang digunakan virus saat menginjeksi sel dan memproduksi virus baru. Mutasi sangat umum terjadi karena laju produksi yang terlalu cepat dan tidak adanya protein yang dapat memperbaiki kesalahan saat mengkopi materi genetik. (WHO, 2021)

### **II.3.3 Lingkungan (*Environment*)**

Faktor lingkungan dapat ditinjau dari aspek pendidikan dan sosial ekonomi keluarga. Lingkungan memiliki peranan yang penting terhadap terjadinya infeksi oportunistik pada pasien HIV. (Latuperissa, 2018)

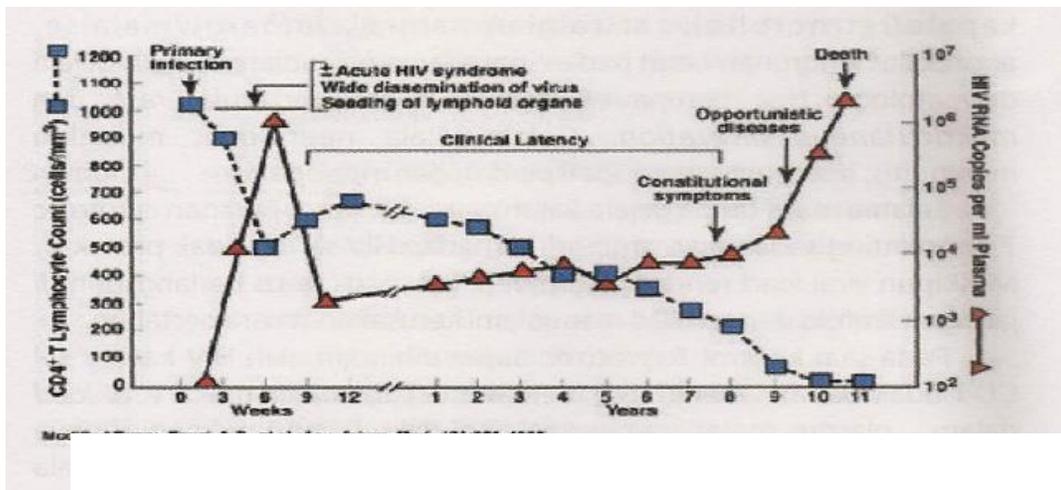
Pada penelitian di Amerika Serikat mengemukakan bahwa status sosial ekonomi yang rendah pada pasien HIV memiliki risiko lebih besar untuk menderita infeksi oportunistik. Pendapatan rumah tangga yang rendah dan pendidikan yang rendah merupakan prediktor independen terjadinya infeksi oportunistik. Kepadatan penduduk dan tingkat kebersihan yang buruk telah diprediksi sebagai faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan kejadian infeksi oportunistik di negara berkembang. (Eduardo, 2005)

## **II.4 Hubungan infeksi oportunistik dengan mortalitas anak *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Syndrome***

Berdasarkan uraian-uraian diatas, dapat diketahui bahwa terdapat hubungan infeksi oportunistik tertentu dengan kematian pada anak HIV/AIDS. Beberapa infeksi oportunistik memiliki persamaan bahwa infeksi terjadi ketika rendahnya status imun penderita dan dapat menimbulkan kematian jika infeksi berlangsung dalam jangka waktu lama. (Latuperissa, 2018).

Pada infeksi PCP dan LIP kematian disebabkan akibat adanya timbunan pus dan cairan dalam alveoli, sehingga mengganggu transport

oksigen. Pada infeksi kandidiasis kematian disebabkan oleh pertumbuhan kandida yang berlebihan pada rongga mulut sampai esophagus, sehingga menyebabkan dysphagia. Dysphagia dapat menyebabkan malnutrisi dan pertumbuhan candida yang berlebihan akan memperlama masa penyembuhan luka.



**Gambar 5. Perjalanan alamiah HIV-AIDS (kadar CD4 dan viral load)**

Infeksi CMV dan TB memiliki persamaan dalam hal mempercepat replikasi virus HIV dalam tubuh. Semakin cepat replikasi virus, semakin cepat pula penurunan jumlah sel CD4, akibatnya perjalanan infeksi TB dapat meluas ke paru dan otak, sedangkan infeksi CMV dapat menyebabkan kegagalan hati secara tiba-tiba dan cepat, sehingga kedua infeksi tersebut dapat menimbulkan kematian pada anak HIV/AIDS. Prognosis penyakit pada anak HIV/AIDS akan lebih buruk jika menderita lebih dari satu jenis infeksi oportunistik dibandingkan dengan hanya menderita satu infeksi oportunistik saja. Misalnya, pada anak HIV/AIDS yang menderita infeksi PCP dengan anak HIV/AIDS yang menderita infeksi kombinasi PCP dan CMV maka prognosis penyakit akan lebih buruk pada anak HIV/AIDS yang menderita infeksi kombinasi. (WHO, 2021)

## II.5 KERANGKA TEORI

