

HUBUNGAN ANTARA KATEGORI IMUNODEFISIENSI DENGAN DIARE PADA ANAK DENGAN HIV/AIDS

*(The Relation between Pediatric Immunodeficiency Category and Diarrhea
in AIDS/HIV Infected Child)*

Satrio Wibowo

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RS. Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang, Jawa Timur, 62144,
E-mail: satrio_wibowo@rocketmail.com

ABSTRACT

Introduction: Diarrhea is one of the most prevalent cause of mortality and morbidity in AIDS/HIV infected child. Severe immune suppression increase prolong and persistent diarrhea. The correlation between diarrhea and immune suppression level has not well known yet, particularly in Saiful Anwar Hospital. The aim of this study is to determine relation between immune suppression level and prolonged or persistent diarrhea in AIDS/HIV infected child. **Method:** Retrospective cross-sectional research were conducted on 68 medical records taken from patients who were admitted between February 2008 and August 2011. The characteristic of data taken were: age, sex, nutritional status, CD4+ counts, duration of diarrhea, other comorbid diseases beside diarrhea (pneumonia, tuberculosis, moniliasis) and the patient outcome. National Guidelines Clinical Management of HIV/AIDS in Children were used to diagnose HIV/AIDS. Immune suppression level was determined using CDC guidelines. Immune suppression level was ranked in to four categories: no immune deficient, mild suppression, moderate suppression, and severe immunodeficient. **Result:** Thirty six (53%) patients were male; diarrhea was found in 32 (47%) patients, acute diarrhea in 12 patients, prolonged diarrhea in 1 patient, persistent diarrhea in 19 patients. Forty (40%) were severe immunodeficient, 6% mild, 28% moderate and 40% without immunodeficiency. **Discussion:** Statistical analysis showed that there was no correlation between immune suppression level and types of diarrhea. (95% CI, $p = 0.17$).

Keywords: immune suppression, diarrhea, HIV/AIDS

PENDAHULUAN

Data UNAIDS 33 juta orang di seluruh dunia diperkirakan menderita HIV/AIDS dan sekitar 12% terjadi pada anak berusia kurang dari 15 tahun (UNAIDS, 2008). Di Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa secara kumulatif diperkirakan 76.000 orang terjangkit infeksi HIV/AIDS dan 2,9% berusia kurang dari 15 tahun.

Disfungsi sistem imun dan akibat klinis yang ditimbulkan oleh infeksi HIV pada anak berkembang lebih cepat dibandingkan pada dewasa (Yogev, 2004; Agrawal, 2008). Beberapa laporan di negara berkembang seperti di India dan beberapa negara di

Afrika, 50–80% anak dengan HIV/AIDS tidak melewati usia 5 tahun (Asnake, 2005; Chintu, 2008; Thea, 1993; UNAIDS, 2008). Diare merupakan salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada penderita infeksi HIV/AIDS. Insiden diare pada anak dengan infeksi HIV sekitar 50% di negara maju dan mencapai 80% di negara berkembang (Chintu, 2008; Thea, 1993; UNAIDS, 2008). Supresi imun diduga akan meningkatkan resiko terjadinya diare berkepanjangan atau persisten, namun demikian hingga saat ini mekanismenya belum jelas. Masih sedikit penelitian mengenai hubungan antara supresi imun karena penyakit HIV/AIDS dengan diare di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat

supresi imun dengan terjadinya diare pada anak dengan infeksi HIV/AIDS.

BAHAN DAN METODE

Penelitian dilakukan dengan metode *cross sectional* retrospektif. Subjek penelitian adalah 68 rekam medis pasien anak yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang dengan diagnosis HIV/AIDS sejak Februari 2008 sampai dengan Agustus 2011. Diagnosis HIV/AIDS pada pasien-pasien tersebut ditetapkan berdasarkan Pedoman Tatalaksana Infeksi HIV Pada Anak dan Terapi Antiretroviral di Indonesia Departemen Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.

Umur, jenis kelamin, status gizi, stadium HIV, jenis diare, derajat imunodefisiensi, penyakit penyerta, serta keadaan pasien keluar dicatat. Stadium HIV ditentukan berdasarkan stadium klinis WHO untuk bayi dan anak yang terinfeksi HIV. Dengan cara klasifikasi klinis ini subjek diklasifikasikan menjadi stadium 1 (asimtomatik), stadium 2 (ringan), stadium 3 (sedang) dan stadium 4 (berat). Sedangkan derajat supresi imun ditentukan berdasarkan klasifikasi WHO tentang imunodefisiensi HIV menggunakan penghitungan CD4+, yang selanjutnya diklasifikasikan menjadi tidak ada imunodefisiensi, imunodefisiensi ringan, sedang dan berat.

Status gizi ditentukan dengan menghitung berat badan pasien saat sakit dibandingkan berat badan ideal menurut umur. Berdasarkan berat badan, status gizi digolongkan menjadi gizi baik, gizi kurang dan gizi buruk.

Diare didefinisikan sebagai suatu kondisi di mana seseorang buang air besar dengan konsistensi lembek atau cair dengan frekuensi dan volume yang lebih sering (biasanya tiga kali atau lebih) dalam satu hari. Jenis diare ditentukan berdasarkan lamanya diare, yaitu diare akut bila diare dialami kurang dari 7 hari, diare berkepanjangan bila berlangsung antara 7–14 hari, dan diare persisten lebih dari 14 hari (Juffrie, 2009).

Penyakit penyerta adalah penyakit lain yang menyertai pasien dengan infeksi HIV/AIDS, yang dialami oleh pasien saat masuk perawatan di rumah sakit, antara lain: tuberkulosis, pneumonia dan moniliasis. Seluruh data (usia, jenis kelamin, status gizi, stadium HIV, jenis diare, derajat imunodefisiensi, penyakit penyerta serta keadaan pasien keluar) akan dikategorikan dan ditampilkan sebagai data dasar. Selanjutnya akan dilakukan *crosstab* antara derajat imunodefisiensi dan jenis diare. Uji *Chi-square* dan uji korelasi *Rank Spearman* digunakan untuk menguji adanya hubungan antara derajat imunodefisiensi dengan jenis diare. Hasil pengujian yang menunjukkan nilai signifikansi (p) kurang dari α 0,05 dianggap bermakna atau menunjukkan adanya hubungan (Dahlan, 2008).

HASIL

Selama periode Februari 2008 sampai Agustus 2011 telah dirawat sebanyak 68 pasien HIV/AIDS di ruang rawat inap Bangsal Anak (IRNA IV)/Lab. Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang. Perbandingan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama yaitu 53% dan 47%. Sebanyak 42 pasien berusia kurang dari 18 bulan (61%) dan 26 pasien berusia lebih dari 18 bulan (39%). Secara kumulatif, gizi kurang dan gizi buruk lebih banyak dibandingkan dengan kelompok status gizi baik dan gizi lebih yaitu 72% dan 28%. Sebanyak 39 (57%) penderita HIV/AIDS yang dirawat pada stadium 4 dan 50% penderita secara imunologis mengalami supresi imun berat. Di antara berbagai penyakit penyerta, diare masih merupakan penyakit penyerta yang paling sering (32 atau 47%), diikuti dengan moniliasis (29%), pneumonia (27%) dan tuberkulosis (19%). Pada satu penderita dapat mengalami beberapa penyakit penyerta secara bersamaan. Diare persisten merupakan bentuk diare yang paling banyak (19/32 atau 59%) dibandingkan diare berkepanjangan atau diare akut. Sebanyak 38% pasien mengalami supresi imun berat, 6% supresi imun sedang,

28% supresi imun ringan dan 38% sisanya tidak mengalami imun supresi. Sebagian besar

penderita (80%) pulang dalam keadaan hidup dan kontrol/rawat jalan.

Tabel 1. Kategori imun berdasar pada jumlah dan persentase sel T + CD4

Derajat imunodefisiensi	Jumlah sel T + CD4 spesifik terkait umur dan persentase			
	< 11 bulan (%)	12–35 bulan (%)	36–59 bulan (%)	> 5 tahun (abs. count)
Tanpa supresi	> 35	> 30	> 25	> 500
Ringan	30–35	25–30	20–25	350–499
Sedang	25–30	20–25	15–20	200–349
Berat	< 25	< 20	< 15	< 200 atau < 15%

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek penelitian (n = 68)

Karakteristik Subjek Penelitian	Jumlah (persentase) n = 68
Jenis kelamin (n,%)	
Laki-laki	36 (53%)
Perempuan	32 (47%)
Kategori Umur	
1–1 bulan	13 (19%)
1–6 bulan	9 (13%)
7–18 bulan	20 (29%)
18–60 bulan	18 (27%)
> 5 tahun	8 (12%)
Status Gizi	
Gizi lebih	4 (6%)
Gizi Baik	24 (35%)
Gizi kurang	13 (19%)
Gizi buruk	27 (40%)
Stadium HIV	
Stadium 1	9 (13%)
Stadium 2	10 (15%)
Stadium 3	10 (15%)
Stadium 4	39 (57%)
Penyakit Penyerta*	
diare	32 (47%)
pneumonia	27 (38%)
moniliasis	29 (43%)
tuberculosis	19 (28%)
Jenis Diare	
diare akut	12 (18%)
diare berkepanjangan	1 (1%)
diare persisten	19 (28%)
tidak diare	36 (53%)
Terapi Anti Retroviral	
mendapat terapi ARV	28 (41%)
tidak mendapat terapi	40 (59%)
Keadaan saat pulang	
hidup (rawat jalan)	54 (80%)
meninggal	14 (20%)

* satu penderita dapat mengalami beberapa penyakit penyerta

Tabel 3. Korelasi derajat imunodefisiensi dengan jenis diare pada anak dengan infeksi HIV/AIDS

	Derajat Imunodefisiensi	
	Koefisien korelasi (r)	Signifikasi (p)
Kasus diare anak terkait infeksi HIV/AIDS	-0,324	0,099

Keterangan: *Spearman test*

Analisis data dengan uji korelasi Spearman menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara derajat imunodefisiensi dengan jenis diare.

PEMBAHASAN

Limfosit T CD4+ merupakan sel sistem imun yang diserang dan dirusak oleh virus HIV (Yogev, 2004; Akib, 2004; Miller, 2011) sehingga hitung jumlah CD4+ dianggap menggambarkan status imunologisnya dan derajat supresi imun. Konsep bahwa status imunologis sangat berperan dalam menentukan kemampuan pertahanan individu untuk melawan berbagai agen penyakit telah diterima secara luas. Artinya, telah dipahami bahwa semakin rendah status imunologis atau semakin tinggi derajat supresi imun maka akan semakin tinggi resiko seorang individu mengalami sakit dan sebaliknya. Terdapat hubungan yang kuat antara gambaran klinis infeksi HIV dengan derajat immunosupresi (Agrawal, 2008). Berbagai literatur menyebutkan bahwa diare, pneumonia, tuberkulosis, moniliasis dan malnutrisi adalah beberapa manifestasi klinis supresi imun yang paling sering (Yogev, 2004; Agrawal, 2008; Asnake, 2005; Chintu, 2008; UNAIDS, 2008; Akib, 2004; Olga, 2005).

Diare pada HIV dapat terjadi pada semua stadium klinis, baik stadium dini maupun lanjut. Pada tahap awal HIV biasanya diare ringan, intermiten dan dapat sembuh sendiri tanpa pengobatan. Pada tahap lanjut, bersamaan dengan fungsi imun tubuh yang semakin menurun, diare menjadi kronik, terjadi penurunan berat badan serta malnutrisi. Derajat supresi imun pada HIV selama ini dikaitkan dengan peningkatan resiko terjadinya manifestasi diare yang kronis atau persisten (Yogev, 2004; Miller, 2011).

Penelitian ini menghasilkan beberapa hal. Pertama adalah diare menjadi penyakit penyerta terbanyak dalam penelitian ini (32

pasien atau 47%). Temuan ini sesuai dengan berbagai literatur yang menyebutkan bahwa manifestasi klinis tersering pada anak adalah diare (Yogev, 2004; Agrawal, 2008; Asnake, 2005; Chintu, 2008; Miller, 2008). Nilai yang beragam ditemukan dalam berbagai penelitian, berkisar antar 50–80% (Yogev, 2004; Asnake, 2005; Chintu, 2008; UNAIDS, 2008; Miller, 2011). Kedua, bahwa diare persisten merupakan bentuk diare tersering (19 dari 32 pasien atau 59%) di antaranya adalah diare persisten.

Hasil ketiga dari penelitian ini adalah jenis diare tidak ada hubungan dengan derajat supresi imun. Hal ini tidak sesuai dengan berbagai literatur terdahulu yang mendukung teori bahwa semakin tinggi derajat supresi imun, maka resiko terjadinya diare kronis atau persisten semakin tinggi. Penelitian Thea MD, dkk menyebutkan bahwa bayi dengan infeksi HIV memiliki resiko 11 kali lipat mengalami diare dibanding bayi yang tanpa infeksi, di mana sebagian merupakan diare persisten (Thea, 1993). Demikian pula penelitian dari Chintu yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara individu dengan HIV positif dengan diare khronis dibandingkan dengan individu dengan HIV negatif (68% vs 22%, $p < 0,05$) (Chintu, 2008). Pernyataan tersebut didukung dengan teori bahwa semakin rendah jumlah sel CD4+, maka akan semakin lemah sistem kekebalan tubuh individu sehingga infeksi oportunistik, termasuk diare, lebih sering terjadi (Asnake, 2005; Chintu, 2008; Miller, 2008). Di samping itu, saluran cerna merupakan target utama infeksi oportunistik pada anak dengan HIV/AIDS serta merupakan salah satu titik masuknya virus (*site of infection*) (Miller, 2008). Disebutkan bahwa penurunan jumlah CD4+ di saluran cerna lebih rendah dibandingkan dengan jumlah CD4+ di dalam darah, yang mengindikasikan supresi imun yang lebih berat terjadi di saluran cerna (Miller, 2008).

Terdapat beberapa kemungkinan mengapa hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Pertama adalah belum diperhitungkannya faktor-faktor perancu, antara lain terapi yang sudah diberikan kepada pasien atau kepada orang tua pasien dari pasien yang masih mendapatkan ASI, penyakit penyerta dan status gizi. Pemberian terapi Anti Retroviral (ARV) terbukti mampu mencegah depresi CD4+ bahkan mampu meningkatkan persentase dan jumlah absolut sel T limfosit CD4+, sekalipun peningkatannya tidak bisa setara dengan kelompok kontrol (Resino, 2004). Pada penelitian ini sebanyak 40 penderita (59%) telah mendapatkan terapi antiretroviral.

Faktor perancu lainnya adalah penyakit penyerta lain dan status gizi. Seperti telah diketahui bahwa penyebab diare sangat luas, meliputi faktor-faktor infeksi maupun non infeksi. Penyebab infeksi bermacam-macam, terbagi menjadi penyebab infeksi di dalam saluran cerna, maupun infeksi di luar saluran cerna. Sehingga adanya faktor penyakit penyerta lain sangat mempengaruhi jenis atau durasi diare. Demikian pula halnya dengan status gizi, malnutrisi akan menyebabkan atrofi villi, enteropati, dan disregulasi sistem enteral karena fungsi enzimatik yang menurun (Brian, 2012).

Kemungkinan kedua, beberapa literatur menyebutkan bahwa kadar CD4+ dalam serum tidak selalu menggambarkan kadar CD4+ pada mukosa saluran cerna, sekalipun pada beberapa penelitian dikatakan bahwa penurunan kadarnya memang lebih progresif (Brenchley, 2004; Mehandru, 2004). Ketiga, sistem imun saluran cerna memiliki karakteristik dan otonomi tersendiri yaitu Ig A sekretorik (*secretory IgA/sIgA*) memegang peran yang dominan dalam fungsi pertahanan saluran cerna (Kaiserlian, 2005; Forchielli, 2005). Keempat adalah belum diperhitungkannya jenis kuman atau patogen penyebab diare, derajat virulensi dan jumlahnya. Manifestasi klinis diare pada penderita HIV/AIDS sangat ditentukan oleh jumlah dan jenis patogennya (Assefa, 2009; Brink, 2002). Kelima, sebaran data pada cross tabulasi dari derajat supresi imun dengan jenis diare tidak normal, di mana

hal tersebut dapat mempengaruhi hasil analisa statistik penelitian.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa diare masih merupakan penyakit penyerta terbanyak pada anak dengan infeksi HIV/AIDS. Diare persisten merupakan bentuk tersering dari diare. Derajat supresi imun pada penderita HIV/AIDS anak tidak selalu berhubungan dengan jenis diare yang dialami.

Saran

Perlu penelitian lebih lanjut dengan desain penelitian yang lebih baik untuk meminimalkan pengaruh variabel-variabel perancu. Perlu jumlah subjek penelitian yang lebih banyak untuk memperkuat validitas penelitian.

KEPUSTAKAAN

- Agrawal, D., Chakravarty, J., Sundar, S., Gupta, V., 2008. Correlation Between Clinical Features and Degree of Immunosuppression in HIV Infected Children. *Indian Pediatrics*, 45: 140–3.
- Akib, A.A.P., 2004. Infeksi HIV pada Bayi dan Anak. *Sari Pediatri*, 2: 1–14.
- Asnake, S., Amsalu, S., 2005. Clinical Manifestations of HIV/AIDS in Children in Northwest Ethiopia. *Ethiopia Journal Health and Development*, 19(1): 24–28.
- Assefa, S., Erko, B., Medhin, G., Assefa, Z., Shimelis, T., 2009. Intestinal Parasitic Infections In Relation To HIV/AIDS Status, Diarrhea and CD4-T Cell Count. *BMC Infectious Disease*, 9: 155.
- Brenchley, J.M., Schacker, T.W., Ruff, L.E., et al., 2004. CD4+ T cell Depletion During All Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *Journal Expert of Medicine*, 200: 749–759.
- Brian, C.Z., Thuli, P., Holly, M.Z., Holly, F., Francis, C., Margaret, E.F., 2012. Predictors of Poor CD4 and Weight Recovery in HIV Infected Children

- Initiating ART in South Africa. *Plos One*, 7: 1–8.
- Brink, A.K., Mahe, C., Watera, C., *et al.*, 2002. Diarrhea, CD4 Counts and Enteric Infections in A Community-Based Cohort of HIV-Infected Adults In Uganda. *Journal of Infection*, 45: 99–106.
- Chintu, C., Dupont, H.L., Kaile, T., Mahmoud, M., Marani, S., Baboo, K.S., *et al.*, 2008. Human Immunodeficiency Virus – Associated Diarrhea and Wasting in Zambia: Selected Risk Factors and Clinical Associations. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59: 38–41.
- Dahlan, M.S., 2008. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 3*. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.
- Forchielli, M.L., Walker, W.A., 2005. The Role of Gut-Associated Lymphoid Tissue And Mucosal Defens. *British Journal of Nutrition*, 93: S41–S48.
- Juffrie, M., Mulyani, N.S., (Ed)., 2009. *Modul Pelatihan Diare. Edisi 1*. Jakarta: UKK Gastroenterologi Hepatologi IDAI.
- Kaiserlian, D., Cerf-Bensussan, N., Hosmalin, A., 2005. The Mucosal Immune System; From Control of Inflammation to Protection Against Infections. *Journal Leucocytes Biology*, 78: 311–318.
- Mehandru, S., Poles, M.A., Tenner-Racz, K., *et al.*, 2004. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *Journal Expert of Medicine*, 200: 761–770.
- Miller, T.L., Cushman, L.L., 2011. Gastrointestinal Complications of Secondary Immunodeficiency Syndromes. Dalam: Willie, R., Hyams, J.S., Kay, M., (Eds)., *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease 4th Ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders; hlm. 447–461.
- Olga, K., 2011. Growth and Development of Children With HIV/AIDS. *MHSJ*, 8: 16–20.
- Resino, S., Galán, I., Pérez, A., León, J.A., Seoane, E., Gurbindo, D., *et al.*, 2004. HIV Infected Children with Moderate/ Severe Immune-Suppression: Changes In The Immune System After Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Expert of Immunologi*, 137: 570–7.
- Thea, D.M., St. Louis, M.E., Atido, U., Kanjinga, K., Kembo, B., Matondo M, *et al.*, 1993. A Prospective Study of Diarrhea and HIV-1 Infection Among 429 Zairian Infants. *New England Journal of Medicine*, 329 (23): 1696–1702.
- UNAIDS, 2008. AIDS epidemic update 2008. Geneva.
- Yogev, R., Chadwick, E.G., 2004. *Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)*. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed). *Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed*. New York: Elsevier; hlm. 1109–1121.