

# Karakteristik Infeksi Sitomegalovirus pada Anak dengan Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Dina Muktiarti, Rizqi Amalia, Nia Kurniati, Mulya Rahma Karyanti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Cipto Mangunkusumo

**Latar belakang.** Infeksi sitomegalovirus (CMV) adalah infeksi oportunistik virus yang tersering pada anak dengan infeksi HIV. Setelah era penggunaan terapi ARV prevalensi infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV di negara berkembang belum mengalami penurunan bermakna.

**Tujuan.** Mengetahui prevalensi, karakteristik demografi, manifestasi klinis, terapi, dan luaran infeksi sitomegalovirus pada anak  $\leq 18$  tahun dengan infeksi HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2003-2018.

**Metode.** Studi retrospektif deskriptif dilakukan terhadap seluruh anak  $\leq 18$  tahun dengan infeksi HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2003-2018. Evaluasi infeksi sitomegalovirus dilakukan terhadap subyek yang memiliki manifestasi klinis sugestif infeksi sitomegalovirus.

**Hasil.** Prevalensi infeksi sitomegalovirus pada anak dengan HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2018 adalah 6%, meningkat 5 kali dibandingkan dengan tahun 2007. Total anak yang mengalami ko-infeksi HIV-CMV adalah 36 orang. Sebagian besar subyek adalah lelaki, berusia 49 bulan (rentang 2-191 bulan), belum menggunakan ARV, dengan rerata CD4 382 sel/ $\mu$ L (11%). Manifestasi klinis tersering adalah demam  $\geq 2$  minggu, peningkatan enzim transaminase, dan diare kronik. Titer IgM dan IgG reaktif didapatkan pada 22 dan 32 subyek. Materi DNA sitomegalovirus terdeteksi pada 25 subyek. Infeksi sitomegalovirus terbanyak terjadi dalam bentuk sindrom sitomegalovirus (15/36), korioretinitis (9/36), dan hepatitis (6/36). *Immune reconstitution syndrome* didapatkan pada empat subyek. Seluruh subyek mendapatkan terapi inisial dengan gansiklovir, valgansiklovir, atau kombinasi keduanya. Tidak ada subyek yang meninggal saat terapi inisial, tetapi 11 subyek memiliki morbiditas permanen dengan 9 subyek di antaranya mengalami low vision atau kebutaan.

**Kesimpulan.** Prevalensi infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV sebesar 6%. Infeksi sitomegalovirus perlu diwaspadai pada anak HIV dalam keadaan imunosupresi berat yang mengalami demam  $\geq 2$  minggu disertai manifestasi klinis terkait organ target.

**Sari Pediatri** 2019;21(1):8-15

**Kata kunci:** HIV, anak, sitomegalovirus, ko-infeksi

## Profile of Cytomegalovirus Infection in HIV-infected Children in Cipto Mangunkusumo Hospital

Dina Muktiarti, Rizqi Amalia, Nia Kurniati, Rahma Mulya Karyanti

**Background.** Cytomegalovirus infection is the most common viral opportunistic infection in children with HIV. Even after ART era, the prevalence of cytomegalovirus infection in children with HIV infection in developing countries has not experienced a significant decline.

**Objective.** To describe the prevalence, demographic characteristic, clinical manifestation, therapy and outcome of cytomegalovirus infection in HIV children  $\leq 18$ -year-old at Cipto Mangunkusumo Hospital in 2003-2008.

**Methods.** A descriptive retrospective study was conducted on all children  $\leq 18$  years with HIV infection at Cipto Mangunkusumo Hospital in 2003-2018. Evaluation of cytomegalovirus infection was performed in subjects with clinical manifestations suggestive of cytomegalovirus infection.

**Result.** The prevalence of cytomegalovirus infection in children with HIV infection in Cipto Mangunkusumo Hospital in 2018 was 6% with an increasing trend, 5 times since 2007. Total children with HIV-CMV co-infection were 36 subjects. Most of the subjects were boy, aged 49 months (2-191 months), ARV-naïve, with a CD4 mean of 382 cells/ $\mu$ L (11%). The most common clinical manifestations are fever  $\geq 2$  weeks, increased transaminase enzymes and chronic diarrhea. Reactive IgM and IgG titers were found in 22 and 32 subjects. Cytomegalovirus DNA was detected in 25 subjects. Most cytomegalovirus infections occur in the form of cytomegalovirus syndrome (15/36), chorioretinitis (9/36), and hepatitis (6/36). Immune reconstitution syndrome (IRIS) is found in four subjects. All subjects received initial therapy with ganciclovir, valganciclovir, or a combination of both. There were no subjects who died during initial therapy, but 11 subjects experienced permanent morbidity with 9 subjects had low vision or blindness.

**Conclusion.** The prevalence of cytomegalovirus infection in children with HIV infection is still increasing. Awareness of cytomegalovirus infection should be increased in HIV children in severe immunosuppression who have a fever  $\geq 2$  weeks with clinical manifestations related to target organs. **Sari Pediatri** 2019;21(1):8-15

**Keywords:** HIV, children, cytomegalovirus, co-infection

---

**Alamat korespondensi:** Dina Muktiarti, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro 71, Senen, Jakarta Pusat. Email: [dinamuktiarti@yahoo.com](mailto:dinamuktiarti@yahoo.com)

Infeksi sitomegalovirus adalah infeksi oportunistik tersering yang disebabkan oleh virus pada populasi terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Sitomegalovirus merupakan virus dengan materi genetik *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang termasuk dalam golongan herpesviridae. Sitomegalovirus tersebar luas di seluruh dunia tanpa variasi geografik. Angka seroprevalensi global infeksi sitomegalovirus pada populasi dewasa tanpa HIV adalah 45-100%.<sup>7</sup> Studi pada anak dengan infeksi HIV mendapatkan prevalensi infeksi Sitomegalovirus kongenital sebesar 4,3%. Angka seroprevalensi tersebut meningkat menjadi hampir 90% pada usia 60 bulan.<sup>6</sup>

Sebelum era terapi anti-retroviral (ARV), infeksi sitomegalovirus menyebabkan 9% AIDS-*defining illnesses* pada anak.<sup>1</sup> Setelah era terapi ARV prevalensi infeksi sitomegalovirus di negara maju mengalami penurunan yang bermakna.<sup>2</sup> Berbeda dengan negara maju, telaah sistematis infeksi oportunistik pada negara berkembang mendapatkan prevalensi retinitis sitomegalovirus pada era terapi ARV tidak mengalami penurunan bermakna.<sup>3</sup>

Sitomegalovirus merupakan patogen yang dapat dijumpai hampir di mana saja. Infeksi primer sitomegalovirus pada umumnya bersifat asimtomatik kemudian menetap menjadi infeksi laten. Re-aktivasi infeksi sering terjadi pada individu imunokompromais. Manifestasi klinis infeksi sitomegalovirus pada individu imunokompromais dapat berupa viremia asimtomatik, sindrom sitomegalovirus, hingga infeksi invasif di jaringan (pneumonitis, kolitis, hepatitis, dan retinitis).<sup>4</sup> Seringkali sulit membedakan ketiga manifestasi klinis tersebut pada anak dengan infeksi HIV karena sulitnya menegakkan diagnosis secara definitif.

Ko-infeksi HIV dan sitomegalovirus berkontribusi dalam meningkatkan akselerasi progresivitas infeksi HIV dan meningkatkan komorbiditas yang tidak terkait dengan AIDS.<sup>5</sup> Interaksi infeksi HIV dengan sitomegalovirus mempercepat replikasi virus keduanya. Infeksi sitomegalovirus meningkatkan fenomena aktivasi imun persisten yang merupakan salah satu patogenesis inflamasi pada infeksi HIV. Di era sebelum terapi ARV digunakan, anak dengan infeksi HIV yang mengalami ko-infeksi sitomegalovirus memiliki risiko mortalitas sebesar 2,5 kali lipat, risiko berkembang menjadi AIDS sebesar 2,5 kali lipat serta risiko mengalami ensefalopati terkait HIV sebesar 2,9 kali lipat dibandingkan dengan anak HIV tanpa ko-infeksi sitomegalovirus.<sup>6</sup>

## Metode

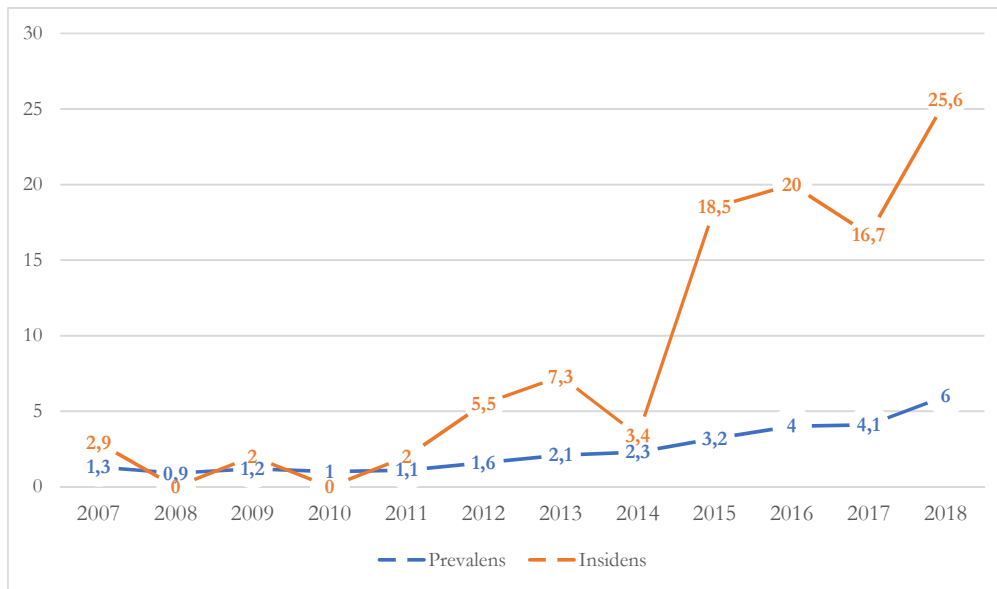
Studi retrospektif dilakukan terhadap seluruh pasien anak  $\leq 18$  tahun yang tercatat di registri HIV Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA), RSUPN Cipto Mangunkusumo sejak tahun 2003 sampai dengan 2018. Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi, insiden, karakteristik demografi, manifestasi klinis, terapi, dan luaran infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Kriteria inklusi adalah anak  $\leq 18$  tahun dengan infeksi HIV yang mengalami infeksi sitomegalovirus. Evaluasi serologi dan/atau PCR DNA sitomegalovirus dilakukan pada subyek yang memiliki gejala sesuai dengan manifestasi klinis infeksi sitomegalovirus.

Infeksi sitomegalovirus dibuktikan dengan temuan materi DNA sitomegalovirus melalui pemeriksaan PCR dan/ atau hasil reaktif pada pemeriksaan titer IgM. Sindrom sitomegalovirus ditegakkan apabila terdapat infeksi sitomegalovirus disertai satu atau lebih gejala terkait (demam, malaise, leukopenia, trombositopenia, atau peningkatan enzim transaminase) setelah tidak didapatkan penyebab lain yang mungkin. Penegakan diagnosis infeksi invasif sitomegalovirus dilakukan secara definitif untuk retinitis sitomegalovirus berdasarkan gambaran retina yang khas untuk infeksi sitomegalovirus dan bukti infeksi sitomegalovirus. Infeksi invasif sitomegalovirus pada organ lain (pneumonitis, kolitis, hepatitis, ensefalitis) ditegakkan secara presumtif apabila terdapat infeksi sitomegalovirus disertai manifestasi klinis spesifik terhadap organ setelah tidak ditemukannya penyebab lain yang memungkinkan serta memberikan respons yang baik dengan pemberian terapi gansiklovir atau valgansiklovir.

## Hasil

Sejak tahun 2003 sampai dengan 2018, terdapat 599 pasien anak dengan infeksi HIV yang tercatat dalam registri HIV Divisi Alergi Imunologi, Departemen IKA, RSUPN Cipto Mangunkusumo. Infeksi sitomegalovirus didapatkan pada 36 (6%) subyek. Infeksi sitomegalovirus didapatkan pertama kali pada tahun 2007 dengan tren yang semakin meningkat hingga tahun 2018 (Gambar 1).

Sebagian besar subyek berjenis kelamin lelaki dengan rerata usia 49 bulan (rentang: 2-191 bulan)



Gambar 1. Insiden dan prevalensi (dalam persentase) infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo

Tabel 1. Karakteristik anak HIV dengan ko-infeksi sitomegalovirus

Karakteristik	
Jenis kelamin (proporsi)	
Lelaki	23/36
Usia (proporsi)	
≤12 bulan	9/36
12-60 bulan	14/36
≥60 bulan	13/36
Terapi ARV saat diagnosis sitomegalovirus (proporsi)	
Belum dalam terapi ARV	16/36
Dalam terapi ARV lini 1	15/36
Dalam terapi ARV lini 2	5/36
CD4 (rerata ±simpang baku)	
Absolut (sel/mm <sup>3</sup> )	382,4±429,7
Persentase	11,2±10,6

dan menggunakan ARV lini pertama. Rerata jumlah absolut dan persentase CD4 subyek saat diagnosis infeksi sitomegalovirus ditegakkan adalah 382 sel/μL (11%). Karakteristik lengkap subyek pada studi ini tertera pada Tabel 1.

Gambaran manifestasi klinis yang paling sering ditemukan pada subyek adalah demam ≥2 minggu, peningkatan enzim transaminase, dan diare kronik. Pemeriksaan serologi dilakukan pada hampir seluruh subyek. Titer IgM sitomegalovirus reaktif didapatkan

pada 22 subyek, sedangkan titer IgG sitomegalovirus reaktif didapatkan pada seluruh 32 subyek.

Pemeriksaan PCR DNA sitomegalovirus hanya dapat dilakukan pada 27 subyek. Tiga belas subyek menggunakan spesimen urin sedangkan 14 subyek menggunakan spesimen darah. Materi DNA sitomegalovirus terdeteksi pada 25 subyek. Dua subyek yang tidak terdeteksi masing-masing berasal dari spesimen urin dan darah.

Infeksi sitomegalovirus terbanyak terjadi dalam

Tabel 2. Manifestasi klinis, klasifikasi diagnosis, dan luaran infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV

	Proporsi
Manifestasi klinis (n=36)	
Demam $\geq 2$ minggu	28/36
Peningkatan enzim transaminase	20/36
Diare kronik	16/36
Hepatomegali	13/36
Pneumonia	12/36
Gangguan penglihatan	9/36
Leukopenia ( $< 5.000/mm^3$ )	9/36
Trombositopenia ( $< 150.000/mm^3$ )	7/36
Nyeri kepala hebat	1/36
Pemeriksaan IgM sitomegalovirus (n=33)	
Reaktif	22/33
<i>Indeterminate</i>	1/33
Non-reaktif	10/33
Pemeriksaan IgG sitomegalovirus (n=32)	
Reaktif	32/32
Pemeriksaan PCR DNA Sitomegalovirus (n=27)	
DNA Sitomegalovirus terdeteksi pada urin	12/27
DNA Sitomegalovirus terdeteksi pada serum	13/27
Mengalami IRIS (n=36)	4/36
Klasifikasi infeksi sitomegalovirus (n=36)	
Sindrom sitomegalovirus	15/36
Retinitis sitomegalovirus	9/36
Hepatitis sitomegalovirus	6/36
Kolitis sitomegalovirus	4/36
Ensefalitis sitomegalovirus	1/36
Pneumonitis sitomegalovirus	1/36
Terapi inisial dalam 2 minggu pertama (n=36)	
Gansiklovir intravena	24/36
Valgansiklovir oral	9/36
Kombinasi keduanya*	3/36
Profilaksis sekunder (n=36)	
Mendapat profilaksis sekunder	34/36
Tidak mendapat profilaksis sekunder	2/36
Luaran terapi (n=36)	
Tidak mengalami mortalitas dan morbiditas	24/36
<i>Low vision</i> hingga kebutaan	9/36
Sirosis hepatis	1/36
Dependen terhadap oksigen	1/36
<i>Loss to follow up</i>	1/36

\*Kombinasi keduanya: terapi dimulai dengan gansiklovir intravena kemudian diganti menjadi valgansiklovir oral pada 2 minggu pertama.

bentuk sindrom sitomegalovirus, retinitis, dan hepatitis. *Immune reconstitution syndrome* (IRIS) didapatkan pada empat subyek. Terapi anti-virus untuk infeksi sitomegalovirus diberikan dalam bentuk gansiklovir intravena (24/36); valgansiklovir oral (9/36); maupun kombinasi keduanya (3/36). Profilaksis sekunder menggunakan valgansiklovir oral diberikan pada hampir seluruh subyek (34/36).

Luaran terapi hanya diamati pada 35 subyek. Satu subyek tidak menyelesaikan terapi inisial (*loss to follow up*). Tidak ada mortalitas yang dialami oleh subyek hingga akhir terapi inisial. Sembilan subyek mengalami penurunan fungsi penglihatan (*low vision* hingga kebutaan); satu subyek mengalami sirosis; satu subyek dependen terhadap oksigen. Data lengkap terkait manifestasi klinis, klasifikasi diagnosis, dan luaran infeksi sitomegalovirus tertera pada Tabel 2.

## Pembahasan

Prevalensi infeksi sindrom dan infeksi invasif sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2018 adalah 6%. Angka tersebut lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi pada penelitian Kitchen dkk,<sup>1</sup> yaitu sebesar 9%. Prosedur penelitiannya berupa pemeriksaan kultur sitomegalovirus serial sebagai bagian pemeriksaan rutin pada anak dengan infeksi HIV. Evaluasi infeksi sitomegalovirus di RSUP Cipto Mangunkusumo baru dilakukan apabila terdapat kecurigaan klinis terhadap infeksi sitomegalovirus sehingga prevalensi yang didapatkan lebih kecil. Namun, prevalensi di penelitian ini 5,3% lebih tinggi dibandingkan dengan yang dilaporkan oleh Chandwani dkk.<sup>8</sup> Hal tersebut disebabkan oleh perbedaan karakteristik subyek pada kedua penelitian. Rerata CD4% subyek pada studi tersebut lebih rendah apabila dibandingkan dengan penelitian ini (11% dibandingkan dengan 17%) sehingga prevalensi yang didapatkan cenderung lebih kecil.<sup>8</sup>

Tren insiden dan prevalensi untuk sindrom dan infeksi invasif sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV di RS Cipto Mangunkusumo meningkat dibandingkan dengan tren di negara maju. Kemungkinan penyebabnya adalah masih ditemukan kasus baru HIV pada anak, yang datang dengan diagnosis terlambat dan banyak infeksi oportunistik. Di sisi lain, kewaspadaan dokter atas infeksi CMV lebih

tinggi disertai tersedianya dukungan laboratorium lebih baik. Berlainan dengan di Amerika Serikat, infeksi oportunistik termasuk infeksi invasif sitomegalovirus ekstraokular mengalami penurunan insiden sebanyak 95% setelah era terapi ARV.<sup>2</sup>

Subyek pada penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin lelaki dengan rerata usia 49 bulan (rentang: 2-191 bulan) dan belum mendapat ARV. Rerata CD4 pada subyek adalah 382 sel/ $\mu$ L dan 11%. Hasil tersebut berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh studi Chandwani dkk.<sup>8</sup> Subyek pada penelitian tersebut hampir seluruhnya (5/7) berusia <6 bulan dengan rerata persentase CD4 17%. Hal tersebut menggambarkan perbedaan karakteristik pasien anak dengan HIV pada negara maju dan berkembang. Pasien anak dengan infeksi HIV pada negara berkembang seringkali datang dalam usia yang lebih besar, tetapi dengan keadaan klinis yang sudah lanjut (stadium klinis WHO 3 dan 4).

Manifestasi klinis infeksi sitomegalovirus pada individu imunokompromais dapat berupa viremia asimtomatik, sindrom CMV, hingga infeksi invasif pada jaringan (pneumonitis, kolitis, hepatitis, ensefalitis, dan retinitis). Diagnosis sindrom CMV ditegakkan apabila terdapat viremia disertai satu atau lebih gejala terkait (demam, malaise, leukopenia, trombositopenia atau peningkatan enzim transaminase) setelah tidak didapatkan penyebab lain yang mungkin. Infeksi invasif sitomegalovirus dibuktikan secara definitif dengan menemukan virus pada jaringan yang terlibat. Penegakan diagnosis infeksi invasif sitomegalovirus atau *CMV-disease* secara definitif pada anak dengan infeksi HIV di Indonesia dapat dilakukan, tetapi tindakan invasif untuk mengambil spesimen jaringan hanya dapat dilakukan dengan indikasi.

Manifestasi klinis infeksi sitomegalovirus tersebut yang ditemukan adalah demam  $\geq 2$  minggu, peningkatan enzim transaminase dan diare kronik. Sitomegalovirus dapat menginfeksi berbagai jenis sel. Sel yang dominan menjadi target untuk replikasi sitomegalovirus adalah sel epitel, endotel, fibroblas, dan otot polos.<sup>9</sup> Berbagai manifestasi klinis yang ditemukan pada infeksi sitomegalovirus dapat merupakan efek sitopatik langsung maupun respons inflamasi. Infeksi sitomegalovirus dan HIV dapat terjadi pada sel yang sama. Produk gen dan protein yang dihasilkan oleh proses replikasinya salah satu virus tersebut dapat mengaktifkan replikasi virus lainnya.<sup>10</sup> Kesamaan tropisme dan sinergisme infeksi tersebut menyebabkan *overlapping* gejala antara keduanya.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk menegakkan bukti infeksi sitomegalovirus adalah serologi dan PCR DNA sitomegalovirus. Seluruh subyek yang memiliki data pemeriksaan IgG (32 subyek) memiliki hasil yang reaktif sedangkan dari 33 subyek yang memiliki data pemeriksaan IgM terdapat 22 subyek reaktif; 10 subyek non-reaktif; serta 1 subyek *indeterminate*. Angka seroprevalensi sitomegalovirus dipengaruhi berbagai faktor, di antaranya usia, geografi dan faktor sosioekonomi.<sup>7</sup> Rerata usia subyek anak HIV dengan infeksi sitomegalovirus pada penelitian ini adalah 48 bulan. Seroprevalensi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV pada negara di Afrika terjadi pada usia yang lebih muda. Penelitian di Gambia dan Malawi masing-masing mendapatkan 85% dan 73% anak HIV  $\leq 1$  tahun sudah terinfeksi sitomegalovirus.<sup>11,12</sup> Rerata usia infeksi sitomegalovirus yang lebih tua pada penelitian ini tidak dapat mencerminkan angka seroprevalensi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV yang sebenarnya, mengingat pemeriksaan diagnostik hanya dilakukan pada individu yang memiliki gejala klinis.

Subyek termuda yang memiliki titer IgG reaktif berusia 2 bulan. Subyek tersebut juga memiliki titer IgM yang reaktif, tetapi tidak diketahui apakah infeksi sitomegalovirus pada subyek tersebut merupakan infeksi kongenital, karena tidak ada data pemeriksaan serologi sitomegalovirus pada usia kurang dari 21 hari. Titer IgM yang reaktif pada subyek berusia muda lebih merupakan penanda infeksi akut, tetapi pada subyek yang berusia lebih tua dapat menandakan adanya re-infeksi maupun re-aktivasi.

Pemeriksaan PCR DNA sitomegalovirus dilakukan pada 25 subyek. Materi DNA tidak terdeteksi pada 2 subyek. Diagnosis pada kedua subyek tersebut ditegakkan atas dasar manifestasi klinis dan hasil titer IgM sitomegalovirus yang reaktif. Tujuh belas subyek dari 23 subyek yang DNA sitomegalovirusnya terdeteksi memiliki hasil *viral load* HIV yang berada di atas ambang deteksi. Beberapa studi menunjukkan terdapat hubungan antara *viral load* sitomegalovirus dengan *viral load* HIV di serum. Nilai *viral load* sitomegalovirus serum juga memiliki nilai prognostik terhadap mortalitas pada anak dengan infeksi HIV.<sup>13</sup> Pemeriksaan PCR DNA sitomegalovirus pada sebagian besar subjek merupakan pemeriksaan kualitatif karena keterbatasan dana dan sarana. Pemeriksaan *viral load* sitomegalovirus baru dapat dilakukan mulai tahun 2015. Sampai dengan tahun 2014 spesimen PCR DNA

sitomegalovirus yang digunakan berasal dari urin, pemeriksaan dari spesimen darah baru dapat dilakukan mulai tahun 2015. Keterbatasan pemeriksaan PCR DNA sitomegalovirus menggunakan spesimen urin untuk menegakkan diagnosis adalah *shedding* virus melalui urin dapat masih berlangsung meskipun sudah tidak terjadi viremia. Infeksi sitomegalovirus pada mayoritas subyek penelitian berupa sindrom sitomegalovirus. Penegakan diagnosis definitif terkait infeksi invasif pada organ hanya dapat dilakukan pada 9 subyek dengan retinitis. Infeksi invasif lainnya hanya ditegakkan secara presumtif.

Terapi inisial terpilih pada anak yang mengalami ko-infeksi HIV dengan sitomegalovirus adalah terapi inisiasi dengan gansiklovir intravena selama 14-21 hari yang dilanjutkan dengan terapi profilaksis sekunder.<sup>14</sup> Pada studi ini terdapat 9 subyek yang mendapat valgansiklovir oral dan 3 subyek yang mendapat gansiklovir intravena kemudian dilanjutkan dengan valgansiklovir oral sebagai terapi inisial. Subyek yang mendapat terapi inisial valgansiklovir oral atau kombinasi keduanya adalah subyek yang terkendala rawat inap. Dosis terapi dan profilaksis gansiklovir maupun valgansiklovir untuk infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV tertera pada Tabel 3.

Profilaksis sekunder infeksi sitomegalovirus untuk anak dengan infeksi HIV direkomendasikan selama dalam kondisi immunosupresi berat ( $CD4 < 15\%$  untuk anak berusia  $< 6$  tahun dan  $CD4 < 100$  sel/ $mm^3$  untuk anak berusia  $\geq 6$  tahun). Terdapat 2 subyek dalam studi ini yang tidak mendapatkan profilaksis sekunder karena itu subyek *loss to follow up* dan satu subyek memiliki  $CD4$  600 sel/ $mm^3$ . Subyek terakhir memiliki titer IgM sitomegalovirus reaktif tetapi materi DNA sitomegalovirus tidak terdeteksi pada pemeriksaan PCR.

Terdapat 4 subyek yang mengalami IRIS yang mungkin berkaitan dengan infeksi sitomegalovirus. Infeksi sitomegalovirus tidak terdeteksi saat inisiasi ARV lini pertama maupun saat penggantian ARV menjadi lini kedua. Tiga subyek mengalami IRIS dalam 3 bulan pertama setelah inisiasi ARV lini 1 sedangkan satu subyek dalam 1 bulan pertama inisiasi ARV lini 2. Morbiditas permanen dialami oleh 11 subyek, berupa sembilan subyek dengan korioretinitis mengalami penurunan fungsi penglihatan, satu subyek dengan pneumonitis menjadi dependen terhadap oksigen dan satu subyek dengan hepatitis mengalami sirosis. Tidak ada subyek yang meninggal saat terapi inisiasi infeksi sitomegalovirus.

Tabel 3. Dosis terapi infeksi sitomegalovirus didapat pada anak dengan infeksi HIV<sup>14</sup>

Regimen	Dosis	Keterangan
Terapi inisial		
Gansiklovir intravena	5 mg/kgBB/dosis setiap 12 jam selama 14-21 hari.	Dapat ditingkatkan sampai dengan 7,5 mg/kgBB/dosis setiap 12 jam.
	atau	
Valgansiklovir oral	Diberikan dengan perhitungan dosis 7 x luas permukaan tubuh x bersihan kreatinin setiap 12 jam selama 14-21 hari.	Rumus perhitungan dosis digunakan untuk usia 4 bulan – 16 tahun dengan dosis maksimal setiap pemberian 900 mg. Bersihan kreatinin maksimal 150 mL/menit/1,73m <sup>2</sup> .
Profilaksis sekunder		
Gansiklovir intravena	5 mg/kgBB/dosis setiap 24 jam	
	atau	
Valgansiklovir oral	Diberikan dengan perhitungan dosis 7 x luas permukaan tubuh x bersihan kreatinin setiap 24 jam.	Rumus perhitungan dosis digunakan untuk usia 4 bulan – 16 tahun dengan dosis maksimal setiap pemberian 900 mg. Bersihan kreatinin maksimal 150 mL/menit/1,73m <sup>2</sup> . Profilaksis sekunder diberikan selama: CD4<15% untuk anak berusia <6 tahun CD4<100 sel/mm <sup>3</sup> untuk anak berusia ≥6 tahun

Keterbatasan penelitian ini adalah rekam medis yang tidak lengkap dan tidak dicari secara aktif karena merupakan penelitian observasional. Pemeriksaan serologi dan PCR DNA tidak dapat dilakukan terhadap seluruh pasien. Diagnosis infeksi sitomegalovirus kecuali retinitis pada penelitian ini hanya ditegakan secara presumtif. Diperlukan suatu penelitian prospektif untuk mengetahui hubungan antara karakteristik demografis, klinis, laboratorium infeksi sitomegalovirus dengan progresivitas HIV, morbiditas, mortalitas pada anak.

## Kesimpulan

Sebagai simpulan dari penelitian ini prevalensi dan insiden infeksi sitomegalovirus pada anak dengan infeksi HIV di RSUPN Cipto Mangunkusumo masih meningkat. Perlunya kewaspadaan terhadap infeksi sitomegalovirus pada anak HIV dalam keadaan immunosupresi berat yang mengalami manifestasi klinis demam ≥2 minggu disertai manifestasi klinis terkait target organ infeksi sitomegalovirus.

## Daftar pustaka

1. Kitchen BJ, Engler HD, Gill VJ, Marshall D, Steinberg SM, Pizzo PA, dkk. Cytomegalovirus infection in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:358-63.
2. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, dkk. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004. *Pediatrics* 2007;120:100-9.
3. B-Lajoie MR, Drouin O, Bartlett G, Nguyen Q, Low A, Gavriilidis G, dkk. Incidence and prevalence of opportunistic and other infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;15:1586-94.
4. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. *Ped In Rev* 2012;33:156-63.
5. Lichtner M, Cicconi P, Vita S. Cytomegalovirus coinfection is associated with an increased risk of severe non-AIDS-defining events in a large cohort of HIV-infected patients. *J Infect Dis*

- 2015;211:178-86.
6. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, Demmler G, Shearer W, La Russa P, dkk. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:77-84.
  7. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-13.
  8. Chandwani S, Kaul A, Bebenroth D, Kim M, John DD, Fidelia A, dkk. Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:310-4.
  9. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;325:63-83.
  10. Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: a dangerous pas de deux. *J Infect Dis* 2016;214:S67-74.
  11. Varo R, Buck CW, Kazembe PN, Phiri S, Andrianarimanana D, Weigel R. Seroprevalence of CMV, HSV-2 and HBV among HIV-infected Malawian children: a cross-sectional survey. *J Trop Pediatr* 2016;62:220-6.
  12. Kaye S, Miles D, Antoine P, Burny W, Ojuola B, Kaye P, dkk. Virological and immunological correlates of mother-to-child transmission of cytomegalovirus in The Gambia. *J Infect Dis* 2008;197:1307-14.
  13. Spector SA, Hsia K, Crager M, Pilcher MC, S, Stempien MJ. Cytomegalovirus (CMV) DNA load is an independent predictor of CMV disease and survival in advanced AIDS. *J Virol* 1999;73:7027-30.
  14. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children 2019. Diunduh pada 1 Februari 2019. Didapat dari: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatrics.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf).