

KARYA AKHIR

**IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO INFEKSI *CYTOMEGALOVIRUS*
KONGENITAL PADA BAYI**

**IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR CONGENITAL
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN INFANTS**

LIESA FERAWATY LESOMAR

C105 182 005



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO INFEKSI *CYTOMEGALOVIRUS* KONGENITAL PADA BAYI

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

LIESA FERAWATY LESOMAR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



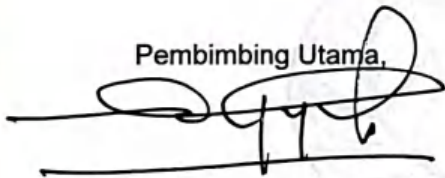
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR
IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO INFEKSI *CYTOMEGALOVIRUS*
KONGENITAL PADA BAYI

Disusun dan diajukan oleh:
LIESA FERAWATY LESOMAR
NIM: C105182005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 18 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



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

Ketua Program Studi,
Pascasarjana,



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

Dekan Fakultas/ Sekolah



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Liesa Ferawaty Lesomar

Nomor mahasiswa : C105 182 005

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, November 2023

Yang Menyatakan,



Liesa Ferawaty Lesomar



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-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 Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa 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 **DR. dr. Idham Jaya Ganda Sp.A (K) dan dr.Ninny Meutia Pelupessy ,Sp.A** sebagai pembimbing metode penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **DR. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, SpA(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah memberikan masukan dan perbaikan dalam penulisan karya akhir ini, yaitu **dr. Hadia Angriani, SpA(K), MARS dan DR. dr. Martira Madeppungeng, Sp.A(K)**.



Ucapan terima kasih penulis juga 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 beserta Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) 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 kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua saya tercinta, **Drs. Albertus Lesomar ,SH,MH** dan **Yerones Itje Langidala ,Amd** , beserta kakak kandung dan kakak ipar saya **Megawaty Cicilia Lesomar, S.IP** dan **Antonius Simorangkir, SE** yang senantiasa mendoakan dan memberikan semangat sehingga penulis mampu menjalani proses Pendidikan.
7. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman tatan “**Golden Generation**” Juli 2017 saudara dan saudari: **dr. Alief Akbar Sp.A**, **dr. Gustian Rante Tiballa Sp.A**, **dr. Syahrurrahman**, **dr. Cut tussa'adah**, dan **dr. Viqa Faiqah** atas bantuan dan kerjasama yang



menyenangkan dalam melewati berbagai suka duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. Teman-teman tim penelitian penulis (**dr. Mareisah, dr.Senopati, dr. Ani Bandaso** yang telah berbaik hati membantu dan bekerjasama dengan baik selama penelitian berlangsung.
11. Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Teluk Bintuni, Papua barat yang telah memberikan saya kesempatan untuk dapat melanjutkan pendidikan spesialis anak.



ABSTRAK

LIESA FERAWATY LESOMAR. Identifikasi Faktor Risiko Infeksi *Cytomegalovirus* Kongenital Pada Bayi (dibimbing oleh Idham Jaya Ganda, St. Aizah Lawang, Hadia Angriani, Martira Maddeppungeng, Ninny Meutia Pelupessy)

Infeksi Citomegalovirus (CMV) merupakan infeksi kongenital tersering pada bayi dan anak, 0,6 – 6% bayi lahir hidup. Sebagian besar anak yang lahir dengan infeksi cCMV tidak menunjukkan gejala (asimptomatik) saat lahir. Anak yang menunjukkan gejala infeksi cCMV saat lahir hanya berkisar antara 7-10%. Penelitian ini menggunakan *kohort retrospektif* untuk mengidentifikasi faktor risiko infeksi cCMV pada anak, yaitu umur anak, jenis kelamin, status gizi, riwayat persalinan, riwayat asi eksklusif, status paritas dan riwayat pendidikan orang tua. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2021 – September 2023 dengan besaran sampel 200 anak. Karakteristik penelitian pasien dengan infeksi cCMV memiliki hasil dengan rerata umur sampel penelitian yakni 9,4 bulan dengan mayoritas status paritas multipara (80%) diikuti riwayat ASI eksklusif dengan tidak ASI eksklusif (74%). Dari hasil analisis dengan menggunakan uji Chi Square menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara status gizi pada anak, paritas dan riwayat ASI eksklusif dengan infeksi cCMV simptomatis dan infeksi cCMV asimptomatis bernilai $p < 0,05$. Dari hasil analisis regresi logistik faktor resiko yang berperan adalah riwayat pemberian ASI eksklusif ($p = 0,000$; OR: 9,274 95% CI), paritas ($p = 0,001$ OR: 4,474). Terdapat hubungan antara faktor-faktor resiko riwayat pemberian ASI dan paritas dengan infeksi cCMV pada anak.

Kata kunci : Infeksi CMV, faktor resiko, riwayat ASI



ABSTRACT

LIESA FERAWATY LESOMAR. Identification of Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants (Supervised by Idham Jaya Ganda, St. Aizah Lawang, Hadia Angriani, Martira Maddeppungeng, Ninny Meutia Pelupossy)

Cytomegalovirus (CMV) infection is the most common congenital infection in infants and children, affecting 0.6 - 6% of live born babies. Most children born with congenital CMV infection show no symptoms (asymptomatic) at birth. Only 7-10% of children show symptoms of cCMV infection at birth. This study used a retrospective cohort to identify risk factors for cCMV infection in children, current child's age, gender, nutritional status, parity, labor history, exclusive breastfeeding history, and parents education background. The study was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital for the period January 2021 – September 2023 with a sample size of 200 infants. The study characteristics of patients with cCMV infection resulted in the mean age of the study sample being 9,4 months with the majority having multipara parity status (80%) and history of not exclusive breastfeeding (74%). The results of the analysis using the Chi Square test showed that there was a significant relationship between children's nutritional status, parity, and history of exclusive breastfeeding with cCMV infection and asymptomatic cCMV infection with a value of $p < 0.05$. From the results of the logistic regression analysis, the risk factor that played a role was a history of exclusive breastfeeding ($p = 0,000$; OR: 9,274 95% CI), and parity ($p = 0,001$ OR: 4,474). There is a relationship between risk factors such as breastfeeding history and parity with cCMV infection in children.

Keywords: CMV infection, risk factors, breastfeeding history



DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1. Tujuan Umum	3
I.3.2. Tujuan Khusus	3
I.4. Hipotesis Penelitian.....	4
I.5. Manfaat Penelitian	5
I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan.....	5
I.5.2. Manfaat untuk Aplikasi	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1 Cytomegalovirus	6
II.1.1 Definisi	6
II.1.2 Epidemiologi	7
II.1.3 Etiologi.....	8
II.4 Faktor risiko.....	9
II.4.1. Status Nutrisi	9
II.4.2. Riwayat ASI Eksklusif	9



II.1.4.3. Riwayat Persalinan	10
II.1.4.4. Jenis Kelamin	11
II.1.4.5. Riwayat Pendidikan	11
II.1.4.6. Riwayat usia gestasi.....	11
II.1.4.7. Riwayat status paritas	11
II.1.4.8. Umur Sampel	12
II.1.5. Patofisiologi	13
II.1.5.1. Kongenital CMV	13
II.1.5.2. CMV pada bayi.....	14
II.1.6. Manifestasi Klinis	16
II.1.7. Diagnosis.....	17
II.7.1. Diagnosis Prenatal	17
II.7.2. Diagnosis Postnatal.....	18
II.1.8. Pemeriksaan penunjang.....	18
II.1.9. Diagnosa Banding	23
II.1.10. Penatalaksanaan	24
II.1.11. Prognosis	26
II.1.12. Kerangka Teori.....	28
BAB III. KERANGKA KONSEP	29
BAB IV. METODE PENELITIAN	30
IV.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	30
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	30
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian	30
IV.3.1. Populasi Target	30
IV.3.2. Populasi Terjangkau.....	30
IV.3.3. Sampel Penelitian.....	30
IV.3.4. Besar Sampel.....	30
IV.3.5. Teknik Pengambilan Sampel	31
IV.3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	31
4. Variabel Penelitian, Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.32	
IV.4.1. Variabel Penelitian	32



IV.4.2. Definisi Operasional	32
IV.4.3 Kriteria Objektif	34
IV.5. Alur Penelitian.....	35
IV.6. Analisa Statistik.....	35
IV.7.1 Karakteristik Sampel.....	35
IV.7.2. Analisis univariat	36
IV.7.3 .Analisis multivariat	36
IV.7.4. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	37
IV.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	37
BAB V HASIL PENELITIAN.....	38
V.1 Jumlah Sampel.....	38
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian.....	39
BAB VI PEMBAHASAN.....	44
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
VII.1 Kesimpulan	51
VII.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur human <i>Cytomegalovirus</i>	6
Gambar 2. Model multikomponen patogenesis HCMV	13
Gambar 3. Laporan yang menghubungkan viral load CMV dengan gejala	15
Gambar 4. Pencitraan MRI janin dalam 26 minggu kehamilan	22
Gambar 5. Pencitraan resonansi magnetik (MRI) pada usia 4 tahun	23
Gambar 6. Kerangka teori penelitian.....	28
Gambar 7. Kerangka konsep penelitian.....	29
Gambar 8. Alur penelitian	35



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi cCMV pada Neonatus	19
Tabel 2. Interpretasi serologi CMV pada kehamilan	21
Tabel 3. Diagnosis, terapi dan tindak lanjut pada pasien yang terinfeksi CMV	27
Tabel 4. Karakteristik penelitian pasien bayi dengan infeksi CMV.....	39
Tabel 5. Hubungan faktor-faktor resiko terhadap kejadian infeksi CMV pada bayi	40
Tabel 6. Hasil analisis regresi linier faktor risiko terhadap kejadian infeksi CMV pada bayi	43



DAFTAR SINGKATAN

ABR	: <i>Auditory brainstem response</i>
AOR	: <i>Adjusted odds ratio</i>
ASI	: <i>Air Susu Ibu</i>
AST	: <i>Aspartat aminotransferase</i>
CD4	: <i>Cluster Diferensiasi 4</i>
CDC	: <i>Centers of Disease Control</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
cCMV	: <i>Congenital Cytomegalovirus</i>
cm-vIL-10	: <i>Cytomegalovirus Interleukin 10</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
GATA 4	: <i>Data Banding Protein 4</i>
HCMV	: <i>Human Cytomegalovirus</i>
HCT	: <i>Hematopoietic Cell Transplantation</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HHV-5	: <i>Human Herpesvirus -5</i>
HMGA 2	: <i>High mobility group AT-hook 2</i>
HIG	: <i>Human Immunoglobilin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Restriction</i>
KMK	: <i>Kecil Masa Kehamilan</i>
IL 6	: <i>Interleukin 6</i>
IL 10	: <i>Interleukin 10</i>
IL 11	: <i>Interleukin 11</i>
	: <i>Intravena</i>
	: <i>Maribavir</i>
	: <i>Matrix Metalloproteinase 9</i>



MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OAE	: <i>Otoacoustic Emissions</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome proliferator- activated receptor gamma</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
SGA	: <i>Small Gestational Age</i>
SMF	: <i>Staf Medis Fungsional</i>
SNHL	: <i>Sensorineural hearing loss</i>
TBPC	: <i>Trophoblast Progenitor Cell</i>
TORCH	: <i>Toxoplasma gondii, Rubella, Cyto Megalo Virus, Herpes Simplex Virus</i>
TPO	: <i>Trombopoietin</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VAC	: <i>Virion Assembly compartment</i>



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Cytomegalovirus (CMV) merupakan virus anggota famili *Herperviridae* yang sering ditemui pada populasi manusia dengan rentang seroprevalensi 45-100%. Virus CMV terdapat di cairan tubuh seperti saliva, urin, ASI, semen dan darah. Infeksi primer terjadi saat individu yang sebelumnya tidak pernah menderita penyakit, terinfeksi untuk pertama kalinya. Selain infeksi primer, dapat terjadi infeksi laten ataupun non primer (reaktivasi infeksi sebelumnya atau infeksi dengan virus yang berbeda strain).^{1,2}

Infeksi akibat *Cytomegalovirus* (CMV) merupakan infeksi kongenital yang terbanyak dan menyebabkan morbiditas yang cukup tinggi pada bayi baru lahir. Infeksi CMV tersebar luas di seluruh dunia, baik negara maju maupun negara berkembang. Infeksi CMV menyebabkan terjadinya gangguan perkembangan organ-organ pada janin. Dari bayi yang terinfeksi, sekitar 10% menunjukkan gejala saat lahir, dan sekitar setengahnya mengalami gejala sisa jangka panjang.^{1,2}

Faktor risiko penting dari infeksi primer selama kehamilan adalah paparan jangka panjang terhadap bayi umur muda. Bayi <2 tahun yang terinfeksi CMV akan mensekresikan virus melalui urin dan saliva selama sekitar 24 bulan. Transmisi vertikal penyakit ini lebih mungkin terjadi pada kehamilan akhir (58-78% pada trimester 3 dibandingkan 30-45% pada trimester pertama). Namun, sekuele jangka panjang lebih jarang terjadi pada fetus bila terinfeksi pada kehamilan trimester lanjut (25% bila terinfeksi trimester pertama, dibandingkan 2,5-6% bila ibu terinfeksi saat kehamilan >20 minggu).^{1,3}

Sebagian besar bayi yang lahir dengan infeksi cCMV tidak menunjukkan gejala (asimtomatik) saat lahir. Bayi yang menunjukkan gejala infeksi cCMV saat

ya berkisar antara 7-10%. Gold standard diagnosis infeksi cCMV adalah au kultur virus pada bayi dalam umur tiga minggu pertama. Dalam kan diagnosis infeksi cCMV pada bayi dan bayi diperlukan pemeriksaan



diagnostik yang ideal untuk mendeteksi infeksi aktif cCMV serta membedakannya dari penyakit CMV. Terdapat banyak metode yang digunakan baik sebagai pemeriksaan tunggal atau kombinasi untuk mendiagnosis cCMV. Pemeriksaan yang dilakukan harus mudah dan memberikan hasil yang cepat dan terpercaya. Hal ini berkaitan dengan perlunya mengetahui infeksi primer sejak dini agar dapat memantau perkembangan penyakit cCMV. Infeksi cCMV secara prenatal didiagnosis dengan mendeteksi IgM pada darah janin atau mengisolasi virus dari cairan amnion.^{2,3}

Tatalaksana untuk bayi dengan tanda-tanda cCMV saat lahir, obat antivirus, seperti gansiklovir atau valgansiklovir, dapat meningkatkan hasil pendengaran dan perkembangan. Gansiklovir dapat menimbulkan efek samping yang serius dan hanya diteliti pada bayi dengan gejala penyakit cCMV. Informasi mengenai efektivitas gansiklovir atau valgansiklovir untuk mengobati bayi dengan gangguan pendengaran saja masih terbatas.^{1,3,4}

Meskipun cCMV sering menyebabkan infeksi asimtomatik, namun virus CMV dapat menetap seumur hidup dan mengalami reaktivasi dan menimbulkan penyakit saat imunitas seluler terganggu. CMV juga berperan dalam infeksi kongenital yang umum ditemui diseluruh dunia dengan insiden 0,6 hingga 6% dari bayi baru lahir. Di negara maju, angka seroprevalensi berkisar 40-83%, sedangkan di negara berkembang, seroprevalensi hampir mencapai 100%. Di Indonesia sendiri angka kejadian infeksi CMV pada populasi tertentu namun ditemukan 90% pada populasi umum dengan resopositif CMV. Dapat dipastikan belum diketahui secara pasti Insiden cCMV lebih tinggi pada negara berkembang, sekitar 1-5% namun hanya sekitar 10% memberikan gejala klinis saat lahir yang disebut infeksi kongenital cCMV simtomatik, dimana 50% diantaranya menyebabkan sekuele permanen termasuk tuli sensorineural, defisit kognitif/motorik, dan gangguan penglihatan.^{3,4}

Oleh karena itu, penelitian ini dianggap **penting** karena infeksi cCMV merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting pada populasi bayi. Hal ini terutama gangguan pendengaran, defisit kognitif, dan gangguan penglihatan pada bayi-kbayi . Jumlah bayi-bayi dengan kecacatan bawaan terkait cCMV



sama atau lebih besar dibandingkan jumlah bayi-bayi dengan kondisi yang lebih dikenal seperti Sindrom Down atau Spina Bifida. Sehingga beban ekonomi yang disebabkan oleh cCMV sangat besar, karena banyak bayi yang bergejala memerlukan perawatan berkelanjutan yang signifikan serta layanan terapi dan pendidikan khusus. Hal ini menyebabkan **perlunya** perbaikan strategi untuk mengurangi beban cCMV, termasuk identifikasi dini faktor risiko melalui skrining bayi baru lahir, dan pengobatan pada bayi yang bergejala. Dengan mengetahui faktor risiko infeksi cCMV ini, diharapkan diagnosa dapat ditegakkan dengan cepat sehingga tatalaksana dini, tepat dan komprehensif dapat mencegah komplikasi dan menurunkan angka mortalitas.

Penelitian mengenai faktor risiko infeksi cCMV pada pasien bayi, 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

I.2.1. Rumusan Masalah Utama

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

1. Identifikasi faktor risiko apakah yang berpengaruh pada infeksi cCMV pada bayi ?
2. Seberapa besar pengaruh faktor risiko terhadap kejadian infeksi cCMV pada bayi?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengidentifikasi faktor risiko pada infeksi cCMV pada bayi.

I.3.2. Tujuan Khusus

Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan .



2. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi antara umur lebih muda dengan umur yang lebih tua.
3. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi dengan status gizi kurang/buruk dan gizi baik.
4. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi dengan riwayat persalinan pervaginam dengan *sectio caesarea* .
5. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi dengan riwayat ASI eksklusif dan tidak ASI eksklusif.
6. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi dengan riwayat pendidikan orang tua
7. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi dengan riwayat paritas
8. Membandingkan kejadian infeksi cCMV pada bayi dengan riwayat usia gestasi

I.4. Hipotesis Penelitian

1. Angka kejadian cCMV berdasarkan jenis kelamin, frekuensi perempuan lebih tinggi daripada laki-laki.
2. Angka kejadian cCMV berdasarkan umur, frekuensi bayi lebih muda lebih tinggi daripada bayi lebih tua.
3. Angka kejadian cCMV berdasarkan status gizi, frekuensi status gizi kurang/buruk lebih tinggi daripada gizi baik.
4. Angka kejadian cCMV dengan riwayat persalinan, frekuensi persalinan pervaginam lebih tinggi daripada persalinan *sectio caesarea*.
5. Angka kejadian cCMV dengan riwayat ASI eksklusif, frekuensi lebih tinggi dengan ASI eksklusif daripada tidak ASI eksklusif.
6. Angka kejadian cCMV dengan riwayat pendidikan orang tua
7. Angka kejadian cCMV dengan riwayat paritas, frekuensi kejadian cCMV pada riwayat bayi pertama lebih rendah dibandingkan dengan bukan bayi pertama



8. Angka kejadian CMV dengan riwayat gestasi, frekuensi kejadian cCMV pada usia gestasi preterm lebih tinggi dibandingkan dengan usia gestasi aterm

I.5. Manfaat Penelitian

I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

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

I.5.2. Manfaat untuk Aplikasi

Dengan mengetahui faktor-faktor risiko kematian pada pasien dengan cCMV, maka dapat dilakukan antisipasi dengan tatalaksana yang lebih dini dan secara komprehensif sehingga dapat menurunkan angka infeksi cCMV pada bayi.

Dengan mengetahui pengetahuan tentang cCMV dan CMV secara umum untuk pemberian ASI dengan ibu yang terinfeksi CMV, maka kita dapat memberi edukasi kepada masyarakat bahwa ASI tetap dapat diberikan dari ibu yang terinfeksi CMV kepada bayinya dengan cara di perah dan dipanaskan terlebih dahulu.



BAB II

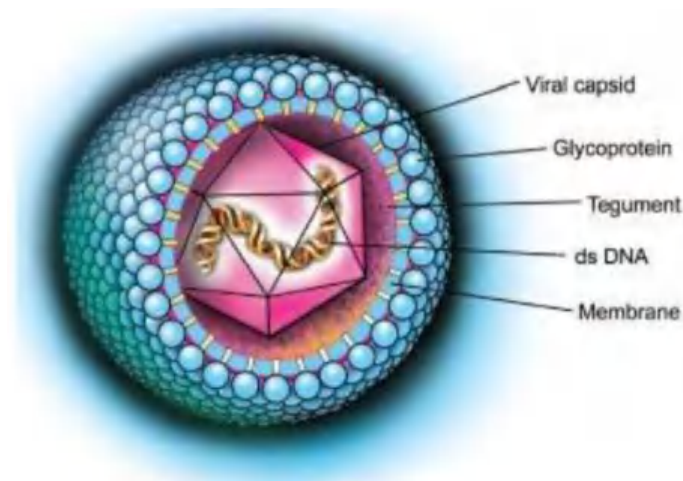
TINJAUAN PUSTAKA

II.1. *Cytomegalovirus*

II.1.1. Definisi

Cytomegalovirus (CMV) adalah virus DNA yang dalam bentuk kongenitalnya merupakan penyebab infeksi tersering gangguan pendengaran sensorineural dan virus yang paling sering menyebabkan keterbelakangan mental.⁵

Cytomegalovirus pada manusia adalah anggota dari keluarga virus yang dikenal sebagai virus herpes, *Herpesviridae* atau *Human Herpesvirus -5* (HHV-5). Infeksi *cytomegalovirus* pada manusia umumnya berhubungan dengan kelenjar ludah. Infeksi CMV mungkin asimtomatik pada orang sehat, tetapi dapat mengancam jiwa pada pasien immunocompromised.^{7,8}



Gambar 1. Struktur human *Cytomegalovirus*.⁸

Virus ini disebut *cytomegalovirus* karena sel yang terinfeksi akan membesar hingga dua kali lipat dibandingkan dengan ukuran sel yang tidak terinfeksi. CMV menginvasi sel inang dan kemudian memperbanyak diri (replikasi). Struktur CMV terdiri dari bagian *tegument*, *capsid*, dan *envelope* yang kaya akan lipid. CMV menginfeksi sel dengan cara berikatan dengan reseptor pada permukaan sel inang, kemudian menembus membran sel dan masuk ke dalam vakuola di sitoplasma, lalu selubung virus terlepas dan *nucleocapsid* dengan cepat menuju nukleus sel inang. Struktur human CMV dapat dilihat

gambar 1.^{6,8}



Transmisi cCMV dapat terjadi secara horizontal (dari satu orang ke orang yang lain) maupun vertikal (dari ibu ke janin). cCMV ditransmisikan secara horizontal terjadi melalui cairan tubuh dan membutuhkan kontak yang dekat dengan cairan tubuh yang telah terkontaminasi CMV. CMV dapat ditemukan di dalam darah, urin, cairan semen, sekret serviks, saliva, air susu ibu, dan organ yang ditransplantasi. Transmisi cCMV terjadi secara vertikal melalui 3 cara sebagai berikut: 1. In utero : melalui jalur transplasenta dengan viremia CMV dalam sirkulasi maternal. 2. Intrapartum: paparan janin terhadap sekret serviks dan vagina yang mengandung CMV saat proses persalinan. 3. Postnatal: ingesti air susu ibu yang mengandung CMV atau melalui transfusi darah yang terkontaminasi CMV.^{2,3,6}

II.1.2. Epidemiologi

Congenital Cytomegavirus (cCMV) adalah infeksi kongenital dan perinatal yang paling umum di seluruh dunia. cCMV merupakan infeksi virus banyak menyebar luas, tetapi sebagian besar tetap tidak dikenali secara global.⁶ Di Amerika Serikat, diperkirakan 20.000 (0,5%) bayi lahir dengan infeksi cCMV setiap tahun, di antaranya 2000-3000 bayi (10-15%) bergejala saat lahir, termasuk 400 bayi (2%) dengan mikrosefali. Sekitar 50-70% bayi dengan gejala penyakit cCMV saat lahir dapat mengembangkan gejala sisa permanen.^{1,3,4}

Infeksi cCMV dapat dijumpai secara endemik dan dapat timbul kapan saja tanpa dipengaruhi oleh perubahan musim. Tidak diketahui vektor yang menyebabkan terjadinya penularan dari satu manusia ke manusia yang lain. Prevalensi infeksi cCMV tinggi di negara sedang berkembang dan kasusnya banyak dijumpai pada masyarakat sosial ekonomi rendah serta banyak menyerang kelompok umur muda. Sumber Infeksi adalah urine, sekret orofaring, sekret servikal dan vaginal, semen air susu ibu, air mata dan darah pasien.^{2,9}

Hingga saat ini, masih sedikit penelitian yang membahas mengenai infeksi cCMV di Indonesia, terutama infeksi cCMV, yang telah diketahui sebagai penyebab infeksi yang paling sering menimbulkan defek pada neonatus baik di negara berkembang maupun negara maju. Dari penelitian yang dilakukan pada tahun 2019 di Jakarta, ditemukan bahwa infeksi cCMV memiliki prevalensi sebesar 5,8% yang jauh lebih tinggi dibandingkan studi lain di Finlandia (0,2%), Jepang (0,3%), China (0,7%), India (2,1%). Meskipun imunologi maternal CMV tidak evaluasi pada penelitian ini, laporan sebelumnya menyatakan bahwa hal ini terkait seroprevalensi CMV yang tinggi dari perempuan usia



reproduktif yaitu 97,7%. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan seroprevalensi pada negara berkembang sangat tinggi bahkan hampir mencapai 100%. Dari hasil karakteristik demografis yang diperoleh dimana infeksi CMV lebih banyak ditemui pada jenis kelamin perempuan, hal ini sesuai dengan studi skrining prospektif pertama di Indonesia yang melaporkan infeksi CMV berdasarkan pemeriksaan molekular oleh Putri et al, dimana ditemukan pula proporsi perempuan (71%) yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki (51%), meskipun hasilnya tidak signifikan dengan $P=0,063$. Hasil serupa juga ditemukan oleh Karimian et al yang melakukan studi mengenai prevalensi infeksi cCMV di Iran, dimana ditemukan lebih banyak neonatus berjenis kelamin perempuan (62,5%) dibandingkan laki-laki (37,5%) yang terinfeksi CMV dan juga tidak signifikan secara statistik ($P=0.301$).^{1,10,11}

II.1.3. Etiologi

Virus CMV merupakan virus DNA dan termasuk dalam genus virus Herpes, menyerang manusia dan mamalia lainnya secara spesifik, karena human CMV hanya menyebabkan infeksi pada manusia. Melalui mikroskop elektron, morfologi CMV nampak seperti virus Herpes. Bentuknya sferis dan mempunyai ukuran antara 64-110 nm. Dalam sitoplasma sel yang diserang, ukurannya akan bertambah besar menjadi sekitar 100-180 nm. Setelah CMV menempel pada reseptor yang spesifik di permukaan sel, virus akan menembus membran sel dan kemudian berada dalam sitoplasma sel dengan dikelilingi oleh vakuola⁸. Dibutuhkan waktu sekitar 2-4 jam setelah virus masuk ke dalam sel untuk kemudian mengadakan replikasi yang kontinyu dengan pola sintesis DNA. Replikasi dapat juga terjadi 36-48 jam setelah CMV masuk kedalam sel. Secara *in vitro*, CMV bereplikasi dalam sel fibroblas, meskipun *in vivo*, fibroblas bukan suatu target virus. Setelah virus berpenetrasi pada sel, protein CMV dengan cepat terekspresi dalam nukleus. Replikasi CMV dan nukleokapsid dibentuk dalam nukleus, selubung virus terdapat dalam sitoplasma. Setelah lepas dari sel, virus dapat ditemukan dalam urine dan terkadang dalam cairan tubuh, menyerap $\beta 2$ -mikroglobulin, suatu rantai sederhana dari kelas I molekul antigen leukosit manusia (HLA). Substansi ini melindungi antigen virus dan mencegah netralisasi oleh antibodi sehingga meningkatkan infektivitasnya.^{8,9,11}

CMV pada bayi dapat ditransmisikan melalui kontak dekat antar individu, melalui isi urin, sekret orofaringeal, air mata, air mani, sekret serviks, dan ASI. Bayi memperoleh infeksi cCMV dari ibu mereka melalui infeksi intrauterin (infeksi *in utero*), melalui kontak dengan sekret genital yang terinfeksi selama perjalanan melalui



jalan lahir (infeksi perinatal), pada periode postpartum melalui ASI (infeksi postnatal) atau metode lainnya seperti transfusi darah atau kontak cairan lainnya dengan individu yang terinfeksi⁷. Meskipun 90% bayi yang terinfeksi cCMV secara kongenital tidak menunjukkan gejala saat lahir, sekitar 10% mengembangkan penyakit inklusi sitomegalik. Pada infeksi CMV postnatal, sebagian besar bayi juga banyak yang tidak menunjukkan gejala.^{1,12}

II.1.4. Faktor risiko

II.1.4.1. Status Nutrisi

Asupan makanan sering dikaitkan dengan masalah gizi pada bayi meskipun status gizi tidak selalu dipengaruhi oleh hal tersebut, tetapi dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti penyakit infeksi. Sebagian besar bayi yang terinfeksi cCMV berpotensi mengalami masalah gizi. Bayi yang mengalami infeksi cenderung menyebabkan penurunan nafsu makan, sehingga jumlah dan jenis zat gizi yang masuk ke dalam tubuh menjadi lebih sedikit. Bayi yang mengalami infeksi membutuhkan lebih banyak nutrisi karena mengalami peningkatan metabolisme, terutama bayi yang disertai demam. Bayi dengan gizi buruk akan memicu perubahan fungsi imun dalam tubuh. Penurunan fungsi kekebalan tubuh dapat menyebabkan hilangnya respon hipersensitivitas yang tertunda, penurunan respon limfosit, penurunan limfosit T, penurunan fagositosis akibat penurunan komplemen dan sitokin, serta penurunan imunoglobulin.^{10,12}

II.1.4.2. Riwayat ASI Eksklusif

Mekanisme reaktivasi cCMV dalam ASI, dan peran sel ASI dan virus bebas sel dalam transmisi vertikal masih belum diketahui. Durasi menyusui telah dikaitkan dengan akuisisi infeksi cCMV oleh bayi cukup bulan. Viral load dalam ASI belum berkorelasi dengan penularan cCMV. Karena waktu inkubasi infeksi cCMV adalah antara 30 dan 120 hari, infeksi dari ibu ke bayi yang ditularkan melalui ASI seharusnya tidak terjadi sampai setidaknya 6 minggu setelah melahirkan.^{12,13}

Infeksi saat setelah lahir dapat terjadi melalui ASI atau kontak dengan cairan tubuh dari individu yang terinfeksi. Infeksi melalui ASI jarang menyebabkan penyakit pada bayi. Antibodi pada ibu yang terinfeksi CMV dapat melalui plasenta dan bayi cukup bulan dari infeksi cCMV.^{12,13} Infeksi primer CMV yang terjadi pada ibu saat melahirkan atau selama laktasi meningkatkan risiko penyakit pada bayi. Virus ini dapat diidentifikasi dalam ASI



ibu dengan CMV positif dengan jumlah yang bervariasi. Penelitian melaporkan kejadian infeksi cCMV berkurang pada bayi prematur yang mengkonsumsi ASI dengan cCMV positif yang disimpan pada suhu -20OC atau dipasteurisasi. Ibu dengan CMV positif dapat memberikan ASI kepada bayinya yang cukup bulan dengan aman. Sebaliknya, bayi prematur dengan cCMV negatif harus dihindarkan dari ASI dengan cCMV positif.^{12,13}

II.1.4.3. Riwayat Persalinan

Pelepasan virus melalui servikovagina sering terjadi pada wanita yang memiliki antibodi CMV positif. Studi terhadap wanita hamil yang mencakup pengujian untuk pelepasan vagina pada saat kelahiran aterm dan pengujian cCMV pada bayi baru lahir saat lahir dan kemudian sekali lagi pada interval selama beberapa bulan pertama setelah kelahiran memperkirakan bahwa sekitar 50% bayi yang tidak disusui dan lahir dari ibu yang memiliki kultur CMV vagina positif saat lahir tertular virus tersebut. Bayi-bayi ini biasanya mulai mengeluarkan virus pada umur 3-6 minggu. Infeksi cCMV aktif dengan pelepasan virus melalui servikovagina lebih sering terjadi pada wanita yang terinfeksi HIV, terutama mereka yang memiliki kontrol infeksi HIV yang buruk dan jumlah sel T CD4 yang rendah, dan tingkat infeksi cCMV yang tinggi pada bayi mereka.^{1,12}

Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara infeksi cCMV bawaan dengan umur ibu dan primiparitas. Riwayat persalinan pervaginam maupun *sectio caesarea* atau status sosial ekonomi, yang telah ditunjukkan sebagai risiko ibu faktor risiko ibu untuk infeksi cCMV di negara berkembang Namun, kami menemukan bahwa ibu dari neonatus yang positif CMV hampir empat kali lebih mungkin mengalami plasenta previa dan solusio plasenta dibandingkan dengan ibu dari neonatus negatif CMV. Sebuah studi Tunggal menyelidiki paparan virus herpes pada perdarahan antepartum (yang disebabkan oleh plasenta previa dan solusio plasenta) tidak menemukan hubungan antara keduanya, apakah plasenta previa dan solusio plasenta memfasilitasi penularan cCMV ke janin atau hanya merupakan konsekuensi langsung dari infeksi cCMV tidak diketahui. Namun demikian, telah disarankan bahwa infeksi virus pada sel trofoblas ekstravilosa, khusus sel turunan janin yang menginvasi rahim ibu yang memungkinkan langsung kontak langsung dengan darah ibu, mungkin berdampak negatif pada proses invasi plasenta. Hal ini juga

unjukkan bahwa infeksi cCMV menghambat migrasi dan invasi sitotrofoblas manusia, menunjukkan bahwa virus dapat mengganggu plasentasi dan usi pada beberapa plasenta terlihat pada kehamilan dengan CMV-positif.^{1,12,13}



II.1.4.4. Jenis Kelamin

Seroprevalensi CMV biasanya lebih tinggi pada wanita daripada pria, yang menunjukkan bahwa paparan CMV mungkin sebagian berbeda antara jenis kelamin. Salah satu alasannya mungkin karena perilaku bermain dan pola peran tradisional yang berbeda, di mana perempuan lebih banyak terlibat dalam merawat saudara kandungnya di masa kbbayi-kbbayi sehingga lebih banyak terpapar CMV yang ditularkan oleh bayi-bayi.^{13,14}

II.1.4.5. Riwayat Pendidikan

Pendidikan orang tua dapat mempengaruhi status gizi salah satunya kejadian kejadian infeksi. Hal tersebut diperkuat dengan penelitian yang menunjukkan bahwa pendidikan orang tua yang rendah meningkatkan kemungkinan bayi terinfeksi CMV dibandingkan orang tua dengan tingkat pendidikan tinggi. Tingkat pendidikan dapat mempengaruhi kejadian cCMV namun tidak terjadi secara signifikan, hal tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh kemampuan setiap orangtua dalam mengakses informasi, karena terdapat orangtua yang memiliki sumber informasi yang baik dari pelayanan kesehatan terkait masalah kesehatan pada bayi tetapi dengan tingkat pendidikan yang rendah.^{11,13}

II.1.4.6 Riwayat usia gestasi

Pada penelitian Putri ND et al, menunjukkan bahwa bayi-bayi yang lahir dari ibu dengan usia yang lebih muda dan usia gestasi yang belum aterm menunjukkan terjadi peningkatan bayi lahir dengan infeksi CMV namun tidak signifikan, hal ini mungkin terjadi karena ibu yang melahirkan bayi pada usia gestasi preterm dimana sistem pertahanan tubuh bayi belum sempurna sehingga mudah terpapar infeksi CMV saat proses persalinan atau setelah persalinan berlangsung.^{13,14}

II.1.4.7 Riwayat status paritas

Wanita yang telah melahirkan beberapa kali dan pernah terinfeksi CMV sebelumnya dengan jarak kehamilan yang dekat membuat bayi yang lahir memiliki resiko terinfeksi cCMV lebih dari pada bayi yang lahir dari ibu yang baru pertama kali

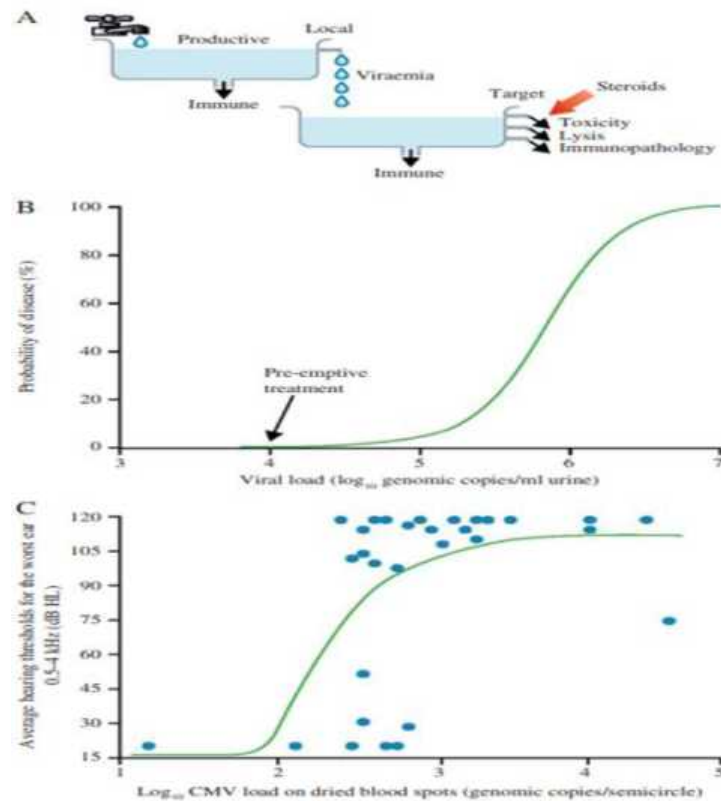
n.^{14,15}



II.1.4.8. Umur Sampel (0 bulan - 2 tahun)

Pada penelitian Joseph et al., ia melaporkan seroprevalensi CMV yang relatif rendah pada trimester pertama (23,47%) dan tingkat kejadian infeksi primer yang rendah (1,86 per 100 orang-tahun). Menurut beberapa penelitian, tingkat seroprevalensi ini adalah yang terendah yang dilaporkan hingga saat ini. Penelitian sebelumnya di Kanada melaporkan perkiraan seroprevalensi CMV ibu di Quebec sebesar 40% dan 54%, dan 55% di Alberta. Laporan sebelumnya dari Perancis, Eropa, Amerika Serikat dan Asia melaporkan perkiraan yang semuanya lebih dari 50%. Paritas, negara kelahiran, dan etnis merupakan faktor risiko yang secara signifikan berhubungan dengan seropositif CMV ibu. Seroprevalensi ibu dari CMV pada wanita kulit hitam Afrika-Amerika dan non-Hispanik sering dilaporkan lebih tinggi daripada wanita Kaukasia. Pada penelitian sebelumnya, sebagian besar wanita yang lahir di luar Kanada dan Amerika Serikat berasal dari negara berpenghasilan rendah dan menengah, di mana prevalensi CMV pada bayi dapat mencapai 90% pada umur 2 tahun. Sebaliknya, di negara-negara dengan penghasilan tinggi, seroprevalensi lebih rendah dan infeksi cenderung terjadi di kemudian hari. Wanita dari etnis non-Kaukasia yang lahir di Kanada atau di AS dapat tetap berada dalam komunitas dengan tingkat penularan CMV yang tinggi, sehingga meningkatkan risiko infeksi di awal kehidupan. Mengingat bahwa paritas adalah variabel proksi untuk jumlah bayi di rumah, temuan ini serupa dengan laporan sebelumnya bahwa seroprevalensi berkorelasi positif dengan jumlah kontak dekat bayi. Paparan pada bayi kecil, yang melepaskan CMV pada viral load tinggi dalam air liur dan urin untuk waktu yang lama saat terinfeksi, merupakan faktor risiko yang diketahui untuk infeksi CMV. Tingkat infeksi primer dalam penelitian ini serupa dengan perkiraan serokonversi tahunan selama kehamilan di negara-negara maju lainnya, yang berkisar antara 1 hingga 7%, tetapi 3 kali lebih rendah dari serokonversi yang diperkirakan 1,4 per 10.000 orang-hari dalam studi Quebec sebelumnya dari Lamarre et al. Sebagai catatan, proporsi wanita dengan tingkat aviditas rendah (3,5%) di antara wanita dengan Ig M-positif dalam kohort pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian lain di mana tingkat aviditas nya ditemukan lebih besar dari 20%. Temuan ini mendukung hubungan positif antara seroprevalensi CMV awal dalam suatu populasi dan tingkat penularan virus pada populasi yang sama ini.^{15,16}





Gambar 2. Model multikomponen patogenesis HCMV: (A) model dinamika virus (B) hubungan non-linier antara peningkatan viruria dan penyakit organ akhir HCMV setelah transplantasi ginjal (C) kurva berbentuk serupa yang menghubungkan viral load pada bercak darah kering yang diambil saat lahir dengan tingkat keparahan gangguan pendengaran sensorineural yang kemudian didokumentasikan pada bayi-bayi dengan infeksi HCCMV.¹⁷

Di Indonesia belum ada penelitian khusus yang membandingkan antara angka kejadian tertinggi terjadi pada laki-laki atau Perempuan.

II.1.5. Patofisiologi

II.1.5.1. Kongenital CMV

Tabata dkk menemukan bahwa infeksi CMV mengganggu *maintenance* dan diferensiasi *trophoblast progenitor cell* (TBPC) plasenta manusia yaitu prekursor sel plasenta matur, sinsitiotrofoblas dan sitotrofoblas dalam villi korionik. Replikasi virus dalam TBPC in vitro mengganggu protein kunci yang dibutuhkan untuk *self-renewal* dan

serta menghambat divisi normal dan perkembangannya menjadi sel plasenta kti pertama adalah infeksi CMV mengurangi jumlah dan kapabilitas fungsional yang ditunjukkan dari berkurangnya jumlah sel dan ekspresi GATA4. gnya TBPC dalam korion berkorelasi dengan penurunan ekspresi HMGA2 yang



mengurangi jumlah sel punca dan potensial *self-renewal* bila terjadi pada sel punca hematopoietik dan neural. Ditemukan pula bahwa TBPC gagal migrasi. Hal ini menjelaskan mengapa plasenta dari kasus infeksi kongenital simtomatik memiliki penurunan perkembangan kompensatori, berbeda dengan resipien HIG, yang menekan replikasi virus.^{11,16}

Infeksi CMV menyebabkan reorganisasi dramatis dari komponen jalur sekretori, termasuk retikulum endoplasma, kompleks Golgi, vesikel *trafficking*, untuk memfasilitasi formasi VAC dan *virion egress*. Selain itu, peningkatan sekresi IL-10 dan cm-vIL-10 mengurangi aktivitas dan ekspresi MMP-9, yang lebih lanjut berkontribusi pada defek kemampuan invasif sitotrofoblas. Terbukti bahwa infeksi menghambat jalur perkembangan sitotrofoblas maupun sinsitiotrofoblas. Infeksi TBPC terdiferensiasi meningkatkan ekspresi PPAR γ , yang berkorelasi dengan gangguan invasi, penurunan produksi hCG. PPAR γ juga berperan dalam patofisiologi IUGR dan preeklamsia. Selain itu, PPAR γ merupakan regulator penyimpanan asam lemak dan metabolisme glukosa. Transfer asam lemak selama kehamilan merupakan hal yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan janin, dan bila terganggu dapat menyebabkan IUGR.^{11,16,17}

Sinsitiotrofoblas berperan penting dalam fungsi plasenta melalui sintesis steroid dan hormon peptida untuk perkembangan janin. Diantaranya hormon tersebut adalah hCG, yang menstimulasi produksi progesteron dan mendukung fusi dan pembentukan sinsitiotrofoblas dengan cara autokrin. Gangguan maturasi sinsitiotrofoblas ditemukan pada sejumlah kondisi lain yaitu preeklamsia, IUGR, trisomi 21, dan infeksi CMV.^{16,17}

II.1. 5.2 . CMV pada bayi

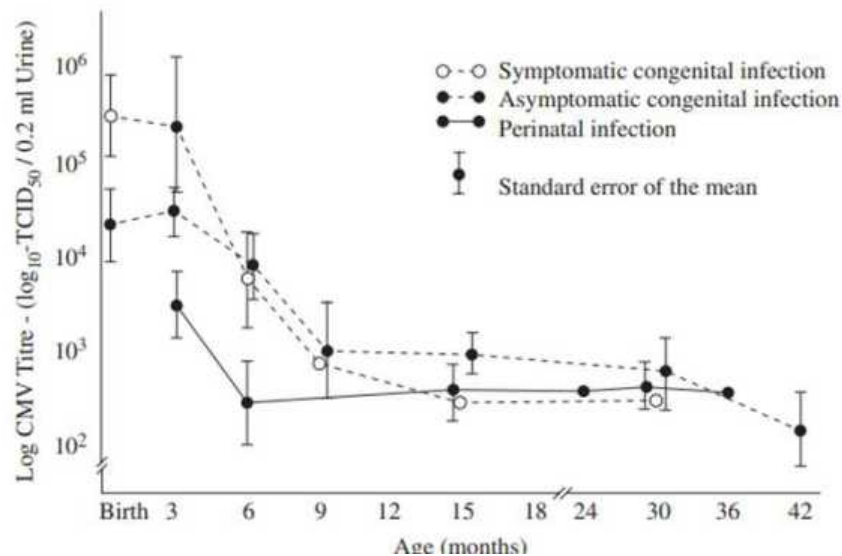
Konsep sentral dari patogenesis CMV adalah viremia, yang terdiri dari hubungan ambang batas antara viral load dan penyakit serta imunitas yang memaksa virus untuk bertahan di tempat-tempat perlindungan. Hubungan ambang batas (Gambar 2) pertama kali dijelaskan pada tahun 1975 dan mewakili, sepengetahuan kami, laporan pertama yang menghubungkan viral load dari virus apapun dengan penyakit pada manusia¹⁶. Titrasi titik akhir sampel urin serial menunjukkan bahwa tingkat viruria di antara kasus cCMV tanpa gejala rata-rata satu log lebih tinggi daripada yang ditemukan pada kasus infeksi perinatal

akut (klinis jinak). Pada gilirannya, tingkat rata-rata viruria adalah tambahan 1 log lebih tinggi pada bayi dengan infeksi cCMV yang bergejala.^{14,17}

Setelah 3-6 bulan, tingkat viruria dalam dua kelompok kasus yang terinfeksi secara asimtomatik menjadi tidak dapat dibedakan dan, setelah sekitar satu tahun, bergabung



dengan kasus CMV perinatal yang mengalami infeksi persisten tingkat rendah (Gambar 2).¹⁷



Gambar 3. Laporan pertama yang menghubungkan viral load CMV dengan gejala penyakit.¹⁷

Hubungan ambang batas ini juga telah didokumentasikan dalam populasi pasien transplantasi ginjal dan dalam kasus cCMV dengan gangguan pendengaran sensorineural dari berbagai sensitivitas, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3, yang juga menunjukkan model patogenesis virus yang lama, dimana viral load dapat memicu efek berikutnya, yang meningkatkan risiko penyakit organ akhir. Perhatikan bahwa, dalam model multivariabel, sebagian besar obat immunosupresif menyebabkan penyakit organ akhir pada CMV dengan meningkatkan viral load, sedangkan steroid menyebabkan penyakit dengan menurunkan ambang viral load yang diperlukan. Panel tengah pada Gambar 3 juga mengilustrasikan mengapa terapi pencegahan sangat efektif, dijelaskan bahwa pasien diizinkan untuk merangsang sistem kekebalan mereka dengan antigen dosis rendah, setelah itu obat antivirus dikerahkan untuk menghentikan viral load mencapai tingkat yang diperlukan untuk menyebabkan penyakit organ akhir. Hubungan yang kuat antara penyakit organ akhir dan viral load yang tinggi, ditambah dengan pencegahan



organ akhir dengan menggunakan obat antivirus yang memperlambat replikasi persisten dengan lisis langsung sel target sebagai salah satu mekanisme.^{16,17,18}

II.1.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang sering tampak pada pasien dengan infeksi cCMV adalah kehilangan pendengaran neurosensori, mikrosefali, gangguan motorik, korioretinitis, gangguan pada gigi, hepatomegali, splenomegali, jaundice, petechiae, korioretinitis, strabismus, dan atrofi optik. Berdasarkan hasil penelitian ini, rata-rata pasien hanya mengalami dua manifestasi klinis dari yang telah disebutkan di atas.^{17,18}

Infeksi cCMV merupakan satu-satunya penyebab utama SNHL pada masa kbayi-kbayi. SNHL terdapat pada sekitar 10–15% dari seluruh bayi dengan infeksi cCMV dan sebanyak 30–65%nya merupakan infeksi yang simtomatis. SNHL dapat muncul sebagai *late/delay onset* dalam usia 6 tahun pertama pada bayidengan cCMV yang simtomatik maupun asimtomatik, kepustakaan lain menyebutkan usia 5–7 tahun. Pada umumnya bayi-bayi dengan infeksi cCMV simtomatis terdapat SNHL pada usia yang lebih muda dan derajat yang lebih berat dibandingkan dengan bayi-bayi dengan infeksi cCMV yang asimtomatik.^{14,16,18}

Kelainan neurologis dapat disebabkan karena adanya gangguan pada serebral, baik pada saat masih dalam kandungan, pada saat proses melahirkan, atau setelah melahirkan. Sitomegalovirus yang masuk dari darah ibu melalui plasenta ke dalam tubuh janin akan menyebar secara hematogen ke seluruh tubuh termasuk ke cairan serebrospinal¹⁸. Virus akan masuk ke sistem saraf pusat dengan cara menginfeksi brain microvascular endothelial cells (BMVECs), kemudian akan merusak integritas dari blood brain barrier (BBB), dan dilanjutkan dengan migrasi sel imun yang tidak terkontrol ke parenkim otak sehingga akan menyebabkan inflamasi pada jaringan otak.^{14,19}

Rerata lingkaran kepala pasien adalah $36,88 \pm 7,90$ cm. Mikrosefali terdapat pada 25,81% pasien, lebih sedikit dibanding penelitian lain sejumlah 53%.⁶ Hepatomegali dan splenomegali ditemukan pada 22,86% dan 5,6% pasien. Manifestasi hepatosplenomegali dapat disebabkan karena efek sitopatik CMV yang akan menyebabkan terjadinya perbesaran sel yang terinfeksi CMV yang berujung pada perbesaran organ. Data mengenai gangguan pendengaran didapat melalui pemeriksaan otoacoustic emission (OAE) dan brainstem evoked response audiometry (BERA). Data SNHL berdasarkan pemeriksaan

1 sensitivitas dan spesifisitas BERA lebih tinggi daripada OAE, yaitu 90% dan bayi umur 3 bulan dan 100% dan 99% pada bayi umur 6 bulan. Lima pasien 2CMV mengalami SNHL dan rata-rata pasien memiliki gangguan pada kedua



telinga. Pada penelitian lain gangguan pendengaran ditemukan sebesar 21%-25% pada bayi baru lahir. Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan OEA atau BERA normal mungkin saja dikarenakan manifestasi yang belum muncul karena beberapa SNHL akan mulai terdeteksi pada umur 27 bulan atau di atas satu tahun. Kelainan mata berupa katarak ditemukan pada 25% dan makroftalmia 8,3%.^{18,19}

II.1.7. Diagnosis

II.1.7.1. Diagnosis Prenatal

Diagnosis prenatal meliputi pemeriksaan ibu dan janin. Skrining universal cCMV pada kehamilan hingga kini belum direkomendasikan karena kurangnya pemeriksaan yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik, dan keterbatasan intervensi yang tersedia bila hasil skrining menunjukkan hasil positif. Pemeriksaan maternal meliputi pemeriksaan status antibodi maternal. Diagnosis definitif infeksi cCMV primer ditetapkan bila terjadi serokonversi dari status antibodi negatif menjadi positif. Adanya IgM mengarahkan pada infeksi primer, namun IgM dapat bertahan beberapa bulan. Pemeriksaan aviditas IgG dibutuhkan untuk menentukan waktu infeksi, pada infeksi yang baru terjadi, aviditas rendah (antibodi tidak berikatan erat dengan proteinnya); oleh karena itu adanya IgM dan aviditas IgG yang rendah sugestif infeksi primer baru.^{20,21}

II.1.7.2 Diagnosis Postnatal

Diagnosis infeksi cCMV dapat ditegakkan melalui manifestasi klinis lebih dari 1 manifestasi dan memiliki IgM dan atau antigenemia positif. Berdasarkan hasil, banyak subyek yang memiliki manifestasi klinis lebih dari satu gejala, terdiagnosis infeksi cCMV dengan IgM dan atau antigenemia positif. Menurut *Center of Disease Control*, penegakan diagnosis terbaik untuk infeksi cCMV adalah menggunakan PCR atau kultur virus, sampel yang digunakan adalah saliva atau urin atau darah. Sampel yang dianjurkan adalah saliva, tetapi kultur urin digunakan untuk mengonfirmasi hasil uji karena terkadang saliva dapat terkontaminasi oleh air susu ibu (ASI) sehingga dapat memunculkan hasil positif palsu.

13,21

Diagnosis janin diperoleh dengan amniosintesis untuk PCR cairan amnion dengan kultur virus. Replikasi virus di ginjal janin mengakibatkan virus dapat ditemukan antara 5-7 minggu setelah infeksi. Oleh karena itu waktu optimal pemeriksaan ini adalah umur gestasi di atas 21 minggu dan 7 minggu setelah infeksi maternal. Amniosintesis janin juga merupakan prosedur yang direkomendasikan, namun temuan tidak



spesifik. Kordosintesis IgM janin tidak direkomendasikan karena sensitivitas rendah dan risiko yang dapat terjadi. Evaluasi lanjutan pada neonatus yang terinfeksi cCMV adalah pemeriksaan darah lengkap, panel hepatik, bilirubin serum (total dan direk) dan imaging kranial (ultrasonografi sebagai pemeriksaan awal, dapat dilanjutkan dengan MRI bila diperlukan).^{21,22}

II.1.8 Pemeriksaan penunjang

Pada saat ibu hamil melakukan pemeriksaan USG kehamilan pada dokter obstetri bisa dilihat kemungkinan bayi terinfeksi cCMV. Temuan USG fetus dan hasil CMV positif melalui PCR mukus serviks ibu merupakan prediktor cCMV fetus pada wanita hamil dengan hasil IgM CMV positif. Kini, deteksi CMV DNA di urin dalam 3 minggu setelah lahir telah menjadi standard diagnosis cCMV. Meskipun penelitian sebelumnya melaporkan bahwa efikasi pemeriksaan IgM dan IgG kurang baik untuk diagnosis cCMV,^{13,17,21}

Ohshima et al melakukan penelitian untuk menentukan sensitivitas dan spesifisitas antibodi tersebut, dan hasilnya menunjukkan sensitivitas sebesar 84,4% dengan spesifisitas 99,3%, dimana IgM CMV positif pada 84% kasus, dan IgG CMV positif pada 100% kasus. Interpretasi IgG dan IgM dalam mendiagnosis lebih baik bila dilakukan pula pemeriksaan aviditas IgG, yaitu mengukur kekuatan ikatan IgG dengan virus untuk menentukan untuk menentukan waktu infeksi apakah infeksi primer atau infeksi lampau, umumnya aviditas kuat terjadi setelah 2-4 bulan. Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa hasil IgG CMV positif menandakan adanya infeksi CMV namun tidak menentukan waktu terinfeksi dan hal ini berlaku sejak umur 12 bulan dimana antibodi maternal sudah tidak ada lagi. Pemeriksaan IgM saja tidak dapat mendiagnosis infeksi primer karena IgM juga positif pada infeksi sekunder, dan dapat bertahan hingga beberapa bulan setelah infeksi primer, sehingga harus dikombinasikan dengan aviditas IgG yang rendah untuk mengarahkan pada infeksi primer.²⁰ Guthrie et al., juga membandingkan penggunaan amplifikasi DNA dan PCR dengan isolasi virus dalam spesimen urin ("standar emas") menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 99%.^{16,23,24}

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Boppana et al diketahui terjadi peningkatan AST sebesar 83% kasus, dengan nilai cut-off AST >80 U/L dan frekuensi trombositopenia cut-off <100.000/mm³ sebesar 77%. Kadar transaminase dan bilirubin umumnya < dalam 2 minggu pertama kehidupan dan tetap meningkat beberapa minggu, sedangkan trombositopenia mencapai titik terendahnya pada minggu ke 2



kehidupan dan normalisasi kembali pada umur 3-4 minggu. Trombositosis umumnya jarang dijumpai pada infeksi cCMV namun hal ini juga ditemukan oleh Akaboshi et al dimana terjadi kasus jarang trombositosis terkait dengan CMV dan RSV pada bayi. Banyak sitokin dan faktor termasuk trombopoietin (TPO) dan IL-6, IL-11 yang memiliki kemampuan meningkatkan jumlah platelet. TPO dan IL-6 merupakan faktor trombopoietik yang poten. Trombositosis inflamatori diduga berkaitan dengan kadar IL-6 yang menginduksi produksi protein fase akut seperti CRP, ditemukan bahwa IL-6 berkorelasi signifikan dengan CRP, jumlah platelet dan kadar TPO.^{6,25}

Tabel 1. Perbandingan pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi cCMV pada Neonatus

Metode Laboratorium	Sampel yang digunakan	Laporan sensitivitas (Persen)	Laporan Spesistifitas (Percent)	Tanggapan
Kultur Virus	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan	100	100	Standar referensi tradisional
				Mendeteksi CMV berdasarkan perubahan sitopatik pada Kultur
				Biasanya positif dalam 1 hingga 3 hari setelah inkubasi, tetapi dapat memakan waktu hingga 28 hari sebelum hasil negatif dinyatakan
				Kekurangan : 1). Waktu yang relatif lama diperlukan untuk mendeteksi virus, 2). Memerlukan banyak tenaga kerja dan sumber daya, dan 3). Membutuhkan fasilitas kultur jaringan
Kultur Cepat (juga disebut uji botol cangkang atau kultur botol cangkang)	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan	92.3 to 100	100	Metode kultur yang disempurnakan menggunakan sentrifugasi dan pewarnaan untuk produksi antigen awal.
				Memungkinkan identifikasi virus dalam waktu 24 jam.
				Keuntungan dari kultur virus standar adalah cepat, mudah dilakukan, dan lebih murah.
				Hasil positif palsu dapat terjadi karena antigen CMV yang tertahan pada monolayer botol cangkang, menghasilkan hasil positif yang rendah
PCR	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan	97.4 to 100	99.9	Tes konfirmasi (baik kultur botol atau PCR) harus dilakukan untuk menegaskan diagnosis cCMV.
				Mendeteksi DNA CMV dalam urin atau air liur
				Keuntungan dibandingkan teknik kultur botol standar dan cangkang meliputi: 1). Perputaran yang cepat, 2). Tidak memerlukan virus hidup untuk mendeteksi CMV, sehingga tidak terpengaruh oleh kondisi penyimpanan dan pengangkutan, dan 3). Biaya lebih rendah.
				Tersedia di banyak laboratorium berbasis rumah sakit dan laboratorium rujukan
				Kadang-kadang terjadi hasil positif palsu, kami sarankan untuk mengonfirmasi tes positif ulang PCR pada urin atau air liur atau keduanya.
	DBS	28 to 73	99.9	Bayi baru lahir dengan infeksi CMV bawaan mengeluarkan sejumlah besar CMV dari urin dan air liur dalam waktu yang lama; oleh karena itu, tes ini harus dilakukan berulang kali.
				Mendeteksi DNA CMV dalam DBS yang diperoleh untuk skrining bayi baru lahir



				Memungkinkan diagnosis retrospektif infeksi CMV kongenital
				Tidak semua bayi yang terinfeksi akan mengalami viremia saat lahir, hal ini menyebabkan rendahnya sensitivitas tes ini dibandingkan dengan PCR pada sampel urin atau air liur.
				Tersedia di laboratorium penelitian atau kesehatan masyarakat (CDC)
PCR Kuantitatif (CMV DNAemia)	Darah lengkap atau plasma	NA	NA	Mengukur jumlah DNA CMV dalam darah
				Digunakan untuk memantau bayi selama terapi; tidak digunakan untuk menegakkan diagnosis CMV kongenital
				Lebih disukai daripada anitigenemia CMV untuk pengukuran kuantitatif viremia
CMV Antigenemia	Darah	NA	NA	Mendeteksi protein CMV (pp65) dalam leukosit darah tepi
				Tidak Direkomendasikan dalam evaluasi diagnostik bayi dengan CMV bawaan.
Serology	Darah	NA	NA	Tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin CMV kongenital
				Adanya antibodi IgG CMV pada bayi baru lahir mungkin hanya mencerminkan transfer pasif antibodi ibu; namun, ketiadaan antibodi ini membuat infeksi CMV sangat kecil kemungkinannya.
				Antibodi IgM CMV pada bayi baru lahir sangat sensitif dan mungkin negatif palsu pada lebih dari separuh bayi baru lahir yang terinfeksi.



Tabel 2. Interpretasi serologi CMV pada kehamilan.²³

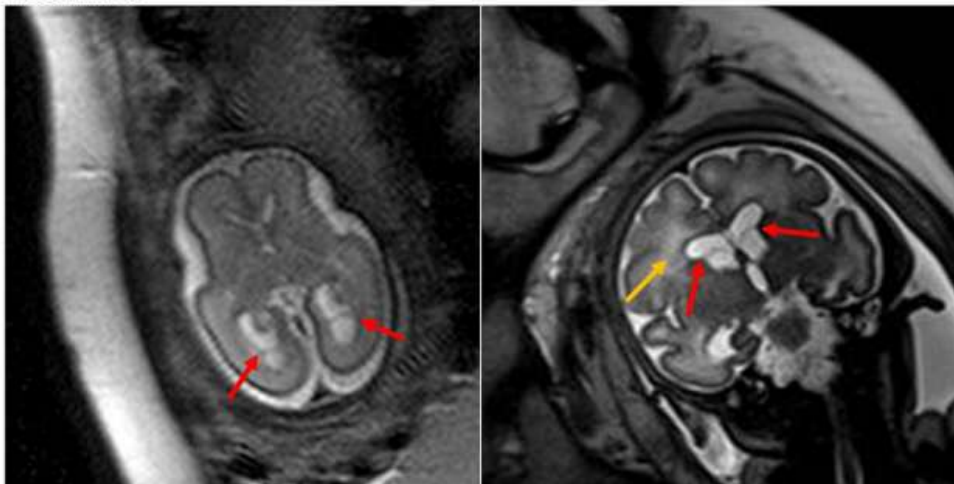
Metode Laboratorium	Sampel yang digunakan	Laporan sensitifitas (Percent)	Laporan sensitifitas (Percent)	Tanggapan
kultur virus	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan	100	100	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan Mendeteksi CMV berdasarkan perubahan sitopatik pada Kultur Sel dengan garis sel Fibroblast Biasanya positif dalam 1 hingga 3 hari setelah inkubasi, tetapi dapat memakan waktu hingga 28 hari sebelum hasil negatif dinyatakan Kekurangan : 1). Waktu yang relatif lama diperlukan untuk mendeteksi virus, 2). Memerlukan banyak tenaga kerja dan sumber daya, dan 3). Membutuhkan fasilitas kultur jaringan
Kultur Cepat (juga disebut uji botol cangkang atau kultur botol cangkang)	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan	92.3 to 100	100	Metode kultur yang disempurnakan menggunakan sentrifugasi dan pewarnaan untuk produksi antigen awal. Memungkinkan identifikasi virus dalam waktu 24 jam. Keuntungan dari kultur virus standar adalah cepat, mudah dilakukan, dan lebih murah. Hasil positif palsu dapat terjadi karena antigen CMV yang tertahan pada monolayer botol cangkang, menghasilkan hasil positif yang rendah Tes konfirmasi (baik kultur botol atau PCR) harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis CMV kongenital
PCR	Urine atau air liur yang diperoleh dalam tiga minggu pertama kehidupan	97.4 to 100	99.9	Mendeteksi DNA CMV dalam urin atau air liur Keuntungan dibandingkan teknik kultur botol standar dan cangkang meliputi: 1). Perputaran yang cepat, 2). Tidak memerlukan virus hidup untuk mendeteksi CMV, sehingga tidak terpengaruh oleh kondisi penyimpanan dan pengangkutan, dan 3). Biaya lebih rendah. Tersedia di banyak laboratorium berbasis rumah sakit dan laboratorium rujukan Kadang-kadang terjadi hasil positif palsu, kami sarankan untuk mengonfirmasi tes positif ulang PCR pada urin atau air liur atau keduanya. Bayi baru lahir dengan infeksi CMV Kongenital mengeluarkan sejumlah besar CMV dari urin dan air liur dalam waktu yang lama; oleh karena itu, tes ini harus dilakukan berulang kali.
PCR	DBS	28 to 73	99.9	Mendeteksi DNA CMV dalam DBS yang diperoleh untuk skrining bayi baru lahir Memungkinkan diagnosis retrospektif infeksi CMV Kongenital Tidak semua bayi yang terinfeksi akan mengalami viremia saat lahir, hal ini menyebabkan rendahnya sensitivitas tes ini dibandingkan dengan PCR pada sampel urin atau air liur. Tidak semua bayi yang terinfeksi akan mengalami viremia saat lahir, hal ini menyebabkan rendahnya sensitivitas tes ini dibandingkan dengan PCR pada sampel urin atau air liur.
Quantitative PCR (CMV DNAemia)	Darah lengkap atau plasma	NA	NA	Mengukur jumlah DNA CMV dalam darah Digunakan untuk memantau bayi selama terapi; tidak digunakan untuk menegakkan diagnosis cCMV. Lebih disukai daripada anitigenemia CMV untuk pengukuran kuantitatif viremia
CMV Antigenemia	Darah	NA	NA	Mendeteksi protein CMV (pp65) dalam leukosit darah tepi Tidak Direkomendasikan dalam evaluasi diagnostik bayi dengan cCMV
Serologi	Darah	NA	NA	Tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin cCMV. Adanya antibodi IgG CMV pada bayi baru lahir mungkin hanya mencerminkan transfer pasif antibodi ibu; namun, ketiadaan antibodi ini membuat infeksi CMV sangat kecil kemungkinannya.

gM CMV pada bayi baru lahir sangat sensitif dan mungkin negatif palsu pada lebih dari separuh bayi baru lahir yang terinfeksi.



Untuk mengetahui komplikasi yang dapat ditemukan pada pasien dengan cCMV, penggunaan pencitraan MR prenatal telah mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir tetapi data mengenai sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif masih terbatas. Dalam meta-analisis baru-baru ini, beberapa peneliti membandingkan kinerja diagnostik USG prenatal dengan MRI prenatal mengenai kelainan otak secara umum, MRI prenatal jelas mengungguli USG prenatal. Pada kehamilan dengan serokonversi yang terbukti cCMV, prediksi prenatal SNHL dan gangguan neurologis dengan MRI prenatal menunjukkan akurasi yang sebanding pada akhir trimester kedua atau ketiga, dengan nilai prediksi negatif yang tinggi. Telah ditunjukkan bahwa MRI dan waktu onset serokonversi pada kehamilan adalah prediktor independen SNHL pascakelahiran, dan bahwa hanya MRI merupakan prediktor independen dari gangguan neurologis. Selanjutnya, ventrikulomegali dan kalsifikasi diperkirakan sebagai temuan non-spesifik untuk cCMV dan karenanya tidak dinilai secara terpisah.^{23,25}

Fetal MRIs

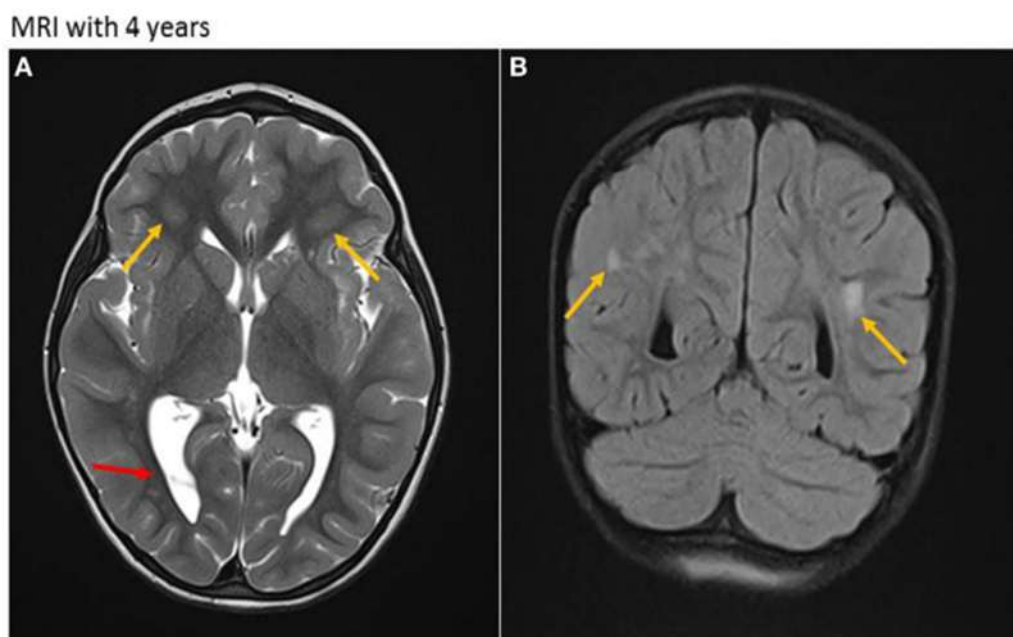


Gambar 4. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) janin dalam kehamilan 26 minggu, Perbandingan tes laboratorium untuk mendeteksi congenital cytomegalovirus (CMV) pada neonatus dengan dugaan infeksi bawaan, panah merah menunjukkan kista intraventrikular di cornu posterior ventrikel lateral yang sedikit melebar (B) kehamilan 36 minggu, panah merah menunjukkan kista intraventrikular, panah kuning menandai lesi materi putih difus dengan peningkatan intensitas T2.*²³



II.1.9. Diagnosa Banding

Diagnosis banding infeksi cCMV adalah infeksi TORCH lain yaitu toksoplasmosis, rubella, HSV, dan sifilis. Toksoplasmosis umumnya tampak sebagai korioretinitis, mikrophthalmia, hidrosefalus, kalsifikasi tersebar, dan ruam makulopapular. Neonatus dengan sindroma rubella kongenital menimbulkan katarak dan penyakit jantung kongenital. Ruam vesikular membedakan cCMV dengan infeksi HSV. Sifilis dikaitkan dengan rhinitis dan osteokondritis. Infeksi cCMV memiliki prognosis yang buruk terkait dengan sekuele jangka panjang yang ditimbulkan. Sekitar 10% bayi baru lahir yang simtomatik mengalami kematian pada periode neonatus dan bayi asimtomatik tetap berisiko mengalami sekuele jangka Panjang.^{23,26,27}



Gambar 5. MRI pada umur 4 tahun. (A) *Axial T2-weighted sequence*. Hiperintensitas sisa materi putih (karena demielinasi dan gliosis) dengan lokasi periventrikular di kedua sisi (panah kuning) dan septa intraventrikular persisten, terutama di daerah oksipital (panah merah). (B) *Coronary T2-weighted sequence*. Lesi materi putih hiperintens periventrikular residual (panah kuning).²³



II.1.10. Penatalaksanaan

Belum ada tatalaksana definitif untuk tatalaksana cCMV in utero didapat. Pada janin dengan isolasi virus positif, terminasi kehamilan dapat ditawarkan pada orang tua. Bila orang tua memilih untuk melanjutkan kehamilan, perlu dilakukan *follow up* ketat dengan pemeriksaan ultrasonografin rutin. Penggunaan hiperimunoglobulin CMV (CMV HIG) sebagai metode pencegahan, dapat mengurangi jumlah neonatus yang terinfeksi secara kongenital, namun hal ini tidak rutin direkomendasikan. Saat lahir, neonatus harus menjalani pemeriksaan melalui kultur atau PCR urin atau saliva dalam waktu 3 minggu setelah lahir. Bila diagnosis terkonfirmasi, pemantauan ketat harus dilakukan pada neonatus simptomatik. Neonatus asimtomatik memerlukan penapisan fungsi pendengaran secara rutin. Neonatus dengan infeksi cCMV simptomatik harus mendapatkan valganciclovir oral selama 6 bulan. Terapi ini terbukti mempertahankan fungsi pendengaran atau mencegah progresi tuli sensorineural, juga berkorelasi dengan perbaikan luaran neurodevelopmental jangka panjang. Valganciclovir lebih superior dibandingkan ganciclovir intravena, yang dikaitkan dengan supresi sumsum tulang (bermanifestasi sebagai neutropenia) dan toksisitas gonad.^{25,26}

Valgansiklovir adalah *prodrug* dari gansiklovir, yang, tidak seperti gansiklovir, ia dapat diserap dengan baik dari saluran pencernaan pada bayi-bayi dan dengan cepat dimetabolisme menjadi gansiklovir di dinding usus dan hati. Bioavailabilitas absolut gansiklovir dari valgansiklovir adalah sekitar 60%. Toksisitas dan mutasi resistensi valgansiklovir sama dengan gansiklovir. Keuntungan utama dari agen ini adalah kemampuan untuk dosis valgansiklovir secara oral, dengan penyerapan yang lebih baik jika diberikan dengan makanan.^{26,27}

Tatalaksana dengan injeksi gansiklovir dan valgansiklovir diindikasikan pada kasus simptomatik dengan keterlibatan sistem saraf pusat, atau keterlibatan organ lain seperti trombositopenia, hepatitis yang ditandai dengan peningkatan enzim transaminase dan pneumonia. Dosis ganciclovir yang diberikan adalah 6 mg/kg setiap 12 jam intravena dalam 6 minggu dengan monitor darah lengkap dan fungsi ginjal karena efek samping berupa neutropenia dan fungsi ginjal. Literatur menemukan bahwa terapi dengan ganciclovir pada cCMV



simtomatik memperbaiki luaran perkembangan otak terutama pada keterlambatan perkembangan dan tuli sensorineural.²² Pada penelitian Chiopris et al., tidak ada peningkatan toksisitas yang diamati pada RCT yang mengevaluasi 6 bulan versus 6 minggu pengobatan. Selain itu, pemberian valgansiklovir oral dapat menghilangkan komplikasi lini tengah dan risiko terkait rawat inap. Efek samping lain yang diamati adalah trombositopenia dan hepatotoksitas, yang dilaporkan pada 30% pasien yang diobati dengan gansiklovir. Kemungkinan munculnya efek samping ini mungkin memerlukan penghentian terapi. Mengingat adanya toksisitas jangka pendek, sehingga penting untuk memantau pasien secara teratur dengan pemeriksaan klinis dan darah. Efek samping jangka panjang dan keamanan pemberian terapi antivirus untuk infeksi cCMV pada bayi masih belum diketahui dengan pasti. Namun, toksisitas gonad dan karsinogenesis telah diamati pada model hewan. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan kemungkinan komplikasi jangka panjang dari strategi pengobatan ini. Obat antivirus dengan profil toksisitas yang lebih baik diperlukan untuk membenarkan risiko versus manfaat pengobatan pada bayi terinfeksi tanpa gejala yang menderita gangguan pendengaran terkait cCMV.^{25,28}

Gansiklovir dapat mencegah cCMV dalam 3 bulan pertama setelah *Hematopoietic Cell Transplantation* (HCT) secara efektif serta meningkatkan survival pada pasien risiko tinggi. Namun sebagian besar cCMV kini terjadi setelah withdrawal gansiklovir, paling sering antara 100-270 hari setelah transplantasi. Boeckh dkk melakukan penelitian dengan membandingkan profilaksis valgansiklovir (900 mg/hari selama 6 bulan) dengan terapi preemptif PCR-guided dari 184 resipien HCT yang berisiko tinggi cCMV lanjut. ditemukan bahwa profilaksis valgansiklovir tidak superior dalam mengurangi titik akhir cCMV, penyakit bakteri dan fungal invasif, serta kematian bila dibandingkan berdasarkan terapi preemptif PCR-guided.^{29,30}



II.1.11. Prognosis

Infeksi kongenital oleh CMV seringkali tidak menunjukkan gejala saat lahir pada 85%-90% kasus. Di antara pasien simtomatik, 50% gejala sisa seringkali ditemukan. Sekuele yang paling serius adalah gangguan neurokognitif dan gangguan pendengaran sensorineural.²⁸ Gejala saat lahir termasuk berat badan lahir rendah dan mikrosefali. Baru – baru ini, telah ditemukan sedikit informasi tentang perkembangan antropometrik bayi-bayi dengan cCMV selama tahun-tahun awal kehidupan mereka. Di antara populasi umum, antara 2,5% dan 10% bayi baru lahir dengan *small gestational age* (SGA), tergantung pada kohort dan definisi SGA. Pada pasien dengan cCMV, proporsi SGA sangat bervariasi dalam studi yang berbeda, dari angka yang sama untuk bayi baru lahir yang tidak terinfeksi hingga 50% pada bayi baru lahir yang bergejala. Sebagian besar bayi SGA tanpa cCMV cenderung mengalami percepatan pertumbuhan (*catch-up*), yang biasanya terjadi dalam 12 bulan pertama kehidupan. *Catch-up* biasanya selesai pada 2 tahun, mencapai panjang dalam 2 SD di ~90% kasus. Namun, beberapa SGA cenderung lebih pendek daripada bayi-bayi lain selama masa bayi dan remaja. Rata-rata, bayi-bayi SGA mencapai tinggi ~1 SD di bawah rata-rata saat dewasa. Dalam kasus SGA prematur tanpa CMV, *catch-up* pertumbuhan mungkin dapat tertunda beberapa tahun.^{29,30}

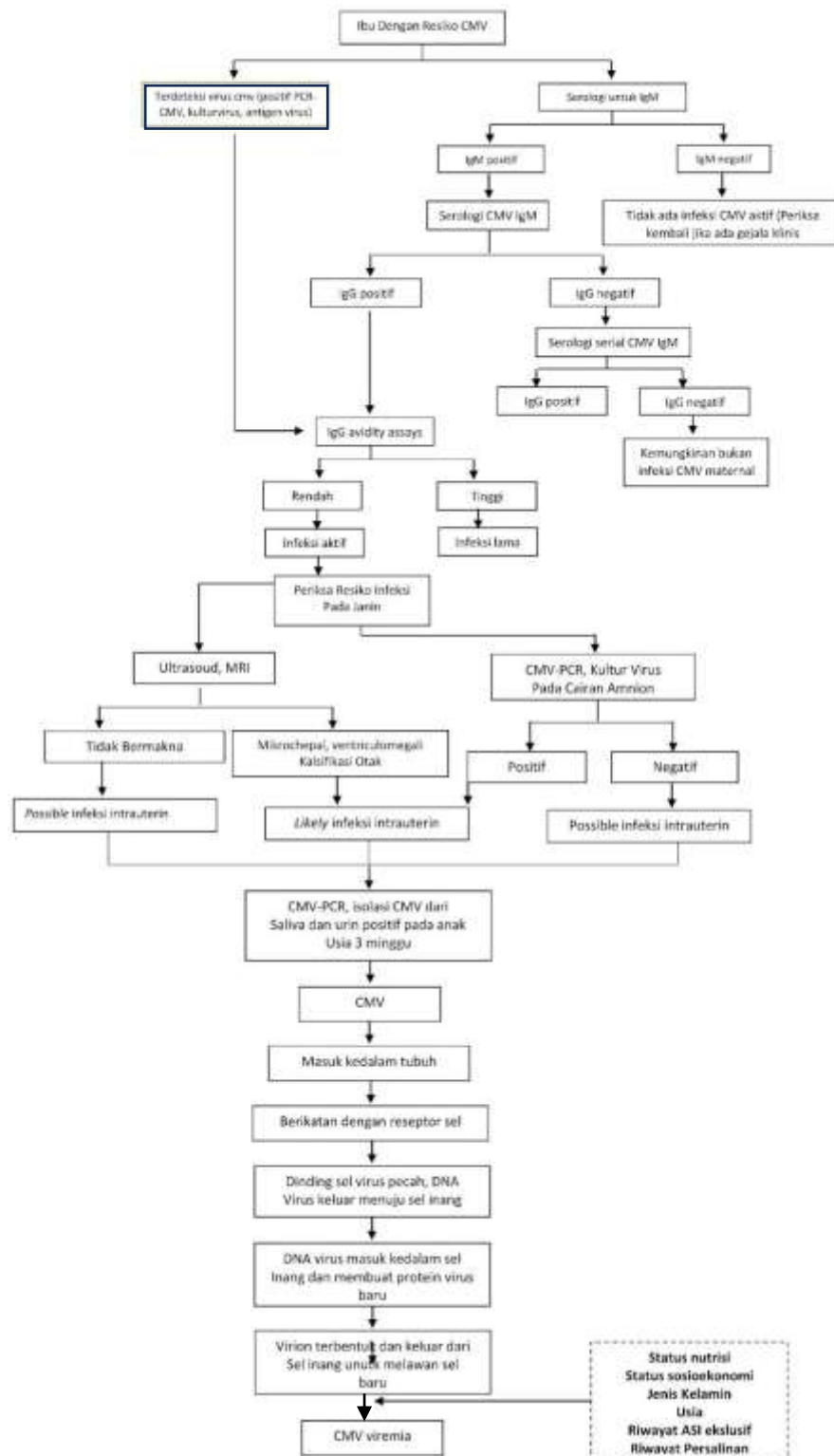


Tabel 3. Diagnosis, terapi dan tindak lanjut pada pasien yang terinfeksi cCMV.

Indikasi Skrining	Pendekatan Diagnosis	Penatalaksanaan	Follow-up
- Bayi dengan hasil tes gangguan pendengaran yang abnormal (OAE); pemeriksaan ulang, bila masih didapat abnormalitas maka ABR dan skrining untuk CMV - Serokonversi ibu selama masa kehamilan - Bayi dengan klinis yang tipikal untuk CMV	Umur < 3 minggu: - Pemeriksaan PCR CMV (urin > saliva) Umur 3 minggu – 1 tahun: - PCR CMV <i>dried blood</i> Bila positif: CMV DNAemia: - Viral load dengan qPCR Evaluasi organ terkait: - Pemeriksaan fisik, neurologi, perkembangan otak - Pemeriksaan darah lengkap, pembekuan darah, fungsi liver, fungsi ginjal - Evaluasi pendengaran - Evaluasi oftalmologis - Pencitraan neurologi	0-28 hari: Ganciclovir 6mg/kg/dosis diberikan IV tiap 12 jam; umur 1 tahun – 18 tahun: 5mg/kg/dosis IV tiap 12 jam. 0-28 hari: valganciclovir 16mg/kg/dosis secara oral tiap 12 jam (biasanya setelah 2-4 minggu terapi IV); 1 bulan - 18 tahun: 520mg/m²/dosis (max. 900mg) tiap 12 jam. - Total durasi terapi: 6 bulan - Respon terapi: - Kontrol secara teratur - Pemeriksaan neurologis - Pemeriksaan fungsi pendengaran tiap 3 - 6 bulan - Pemeriksaan viral load CMV - Target terapi: CMV DNAemia tidak terdeteksi	- Pemeriksaan pendengaran tiap 6 bulan hingga umur 3 tahun dan selanjutnya pemeriksaan tiap 1 tahun hingga umur 6 tahun. - Pemeriksaan mata tiap tahun hingga umur 5 tahun - Kontrol ke dokter gigi tiap 6 bulan



II.1.12 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori penelitian

