

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Cytomegalovirus (CMV) adalah virus dengan DNA untai ganda dan merupakan anggota famili Herpesviridae. Anak-anak kecil yang terinfeksi CMV sejak lahir atau setelah lahir, terutama yang berusia 1 sampai 3 tahun, mengeluarkan sejumlah besar virus dalam cairan tubuh selama periode yang panjang dan merupakan vektor penting penularan dan infeksi CMV. (Balegamire et al., 2022). Pada anak-anak dengan imunitas yang baik, infeksi CMV primer umumnya menyebabkan penyakit ringan dan dikaitkan dengan limfopenia, limfadenopati, demam, dan hepatosplenomegali. (Bateman et al., 2021). Hepatitis CMV relatif umum terjadi pada usia muda, terutama pada awal masa bayi, dan dikaitkan dengan kolestasis selama periode ini. Infeksi CMV selama masa bayi mungkin berbahaya karena dapat mengakibatkan sirosis dan terkadang dapat mematikan. (Min, Song and Jeong, 2017a).

Infeksi CMV tersebar luas, menginfeksi sekitar setengah dari populasi di negara-negara berpendapatan tinggi pada masa dewasa dan hampir semua orang pada masa kanak-kanak di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. (Chiopris et al., 2020). CMV juga merupakan penyebab utama infeksi kongenital (yang terjadi saat lahir) di seluruh dunia dengan insiden keseluruhan berkisar antara 0,6% hingga 6% dari bayi baru lahir. Prevalensi infeksi CMV kongenital di Jakarta, Indonesia, adalah 5,8% pada tahun 2016 hingga 2017. (Putri et al., 2019).

Manifestasi CMV kongenital dapat asimtomatik maupun bergejala dari keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) (kalsifikasi, ventrikulomegali sedang hingga berat, hipoplasia serebral atau serebelum dan displasia hipokampus), gangguan pendengaran, hepatosplenomegali, kelainan hematologi/biokimia (seperti trombositopenia, anemia, leukopenia, peningkatan abnormalitas enzim hepar atau hiperbilirubinemia terkonjugasi) dan petekie. (Salomè et al., 2023a). Infeksi CMV pascanatal jarang memiliki signifikansi klinis pada bayi cukup bulan yang imunologisnya normal dan umumnya tidak bergejala. Sedangkan penyakit CMV pascanatal pada bayi prematur biasanya muncul pada bulan kedua atau ketiga kehidupan. Gejala sepsis, termasuk pneumonitis, hepatitis, dan

neutropenia/trombositopenia, terjadi pada sekitar 15% bayi VLBW dengan CMV pascanatal. Enterokolitis nekrotikans (NEC) juga telah dikaitkan dengan CMV pascanatal pada bayi prematur, dan sebagian kecil kasus NEC tampaknya disebabkan oleh kerusakan virus langsung pada usus. (Carmona, Kakkar and Gantt, 2022). Infeksi CMV dapat menyebabkan gangguan intrahepatik dan ekstrahepatik dengan manifestasi kolestasis. Kolestasis hepatik dapat diklasifikasikan menjadi intrahepatik, yang terutama melibatkan sel parenkim hepar atau ekstrahepatik, yang berhubungan dengan setiap blok ekskresi di luar hepar. (Chatterjee *et al.*, 2020).

Diagnosis CMV terutama bergantung pada uji laboratorium, khususnya uji serologis dan PCR. Diagnosis hepatitis CMV melalui pemeriksaan baku emas yakni histologis biopsi hepar dapat memastikan diagnosis dengan mengidentifikasi badan inklusi CMV. (Da Cunha and Wu, 2021). Tes fungsi hepar adalah pemeriksaan penting dalam kolestasis. Tingkat enzim transaminase Alanine Aminotransferase (ALT/ SGPT) dan Aspartate Aminotransferase (AST/SGOT) biasanya meningkat lebih awal dan cepat pada kelainan parenkim hepar. ALT ditemukan dalam sitoplasma sel hepar saja, tetapi AST juga ditemukan pada otot rangka dan sel-sel jantung. Jika sel hepar rusak, permeabilitas sel membran akan meningkat dan akhirnya menyebabkan kebocoran komponen sitoplasma ke sirkulasi. Ini bisa sepuluh kali lipat dari tingkat normal pada kolestasis intrahepatik, tetapi pada kolestasis ekstrahepatik, itu bisa normal pada tahap awal dan meningkat mirip dengan intrahepatik pada tahap terminal. (Putra *et al.*, 2023). Temuan laboratorium sangat menunjukkan adanya infeksi CMV pada pasien dengan kecurigaan infeksi CMV yang simptomatik jika ada gangguan enzim hepar terutama limfositosis/limfosit atipikal dan peningkatan enzim hepatoseluler (SGPT dan SGOT). (Schattner, 2024).

Bilirubin dan Gamma-GT merupakan bagian integral dari patofisiologi penyakit hepar, berfungsi sebagai penanda diagnostik dan berhubungan dalam proses patologis pada hepatitis CMV. (Ramírez-Mejía *et al.*, 2024). Peningkatan bilirubin terkonjugasi terkait dengan Cytomegalovirus (CMV) karena virus ini dapat menyebabkan kolestasis dan cedera hepatoseluler. Dreher *et al.* melaporkan pada tahun 2014 bahwa >50% neonatus dengan CMV simptomatik memiliki hiperbilirubinemia terkonjugasi. (Schattner, 2024). Alkali fosfatase adalah enzim dengan distribusi luas dalam tubuh. Di hepar, alkaline phosphatase (ALP) dan

gamma-glutamyl transferase (GGT) berlangsung di kanalikuli bilier. Mereka akan meningkatkan gangguan ekskresi hepar, tetapi GGT lebih sensitif. Pada kolestasis ekstrahepatik, GGT dapat meningkat lima kali atau lebih dari biasanya. (Putra *et al.*, 2023). Ultrasonografi merupakan pemeriksaan non-invasif modalitas diagnostik lini pertama yang digunakan untuk mengevaluasi tanda dan gejala hepatobilier pada pasien yang diduga menderita hepatitis CMV (Vardar *et al.*, 2022).

Gamma-glutamyl transferase (GGT) adalah enzim yang terletak di permukaan luar membran sel dan terdapat di hampir setiap sel, terutama di hepar. Aktivitas GGT serum telah terbukti berbanding lurus dengan tingkat stres oksidatif. (Orzechowska *et al.*, 2021). Meningkatnya kadar Gamma-GT dapat menjadi penanda inflamasi hepar, terutama pada kondisi seperti hepatitis. Paya dkk. mengamati kadar Gamma-GT 2–30 kali lebih tinggi (rata-rata 9,3 kali lipat di atas batas atas normal) pada pasien dengan hepatitis CMV. Peningkatan Gamma-GT dapat bertahan lebih lama daripada peningkatan alanin aminotransferase dan aspartat aminotransferase pada pasien dengan hepatitis CMV. (Da Cunha and Wu, 2021).

Bilirubin merupakan produk utama pemecahan hemoprotein, khususnya hemoglobin yang memainkan peran penting dalam diagnosis, prognosis, dan pemantauan penyakit hepar. Komponen seluler utama hepar adalah hepatosit dan apabila terjadi kerusakan pada sel-sel ini, baik melalui efek toksik langsung atau mekanisme yang dimediasi imun (seperti hepatitis virus), mengakibatkan pelepasan isi intraseluler, termasuk bilirubin, ke dalam aliran darah, yang menyebabkan peningkatan kadar bilirubin serum yang mencerminkan tingkat kerusakan hepatosit. (Ramírez-Mejía *et al.*, 2024). Pada hepatitis CMV, kadar bilirubin, terutama bilirubin direk, sering meningkat akibat kolestasis dan cedera hepatoseluler. Kadar peningkatan bilirubin dalam sebuah penelitian relatif lebih tinggi yakni 1–4 kali lebih tinggi dari kadar normal. (Da Cunha and Wu, 2021).

Ultrasonografi (USG), CT-scan, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) dan kolangiopankreatografi retrograde endoskopik (ERCP) digunakan untuk mendiagnosis penyakit saluran empedu. (Swaraj *et al.*, 2023). MRCP adalah pemeriksaan pencitraan non-invasif yang paling akurat untuk sistem hepatobilier. MRCP memiliki resolusi kontras yang tinggi, kemampuan untuk memetakan sistem duktus biliaris secara menyeluruh, tidak memerlukan media kontras, kemampuan multiplanar, dan tampilan anatomi dan

patologi yang hampir bebas artefak pada pasien dengan obstruksi bilier. (Swaraj *et al.*, 2023). Meskipun memiliki keunggulan, MRCP dibatasi oleh sifat kualitatifnya, yang memerlukan interpretasi operator dan menghasilkan tingkat variasi antar dan intrapenilai yang tinggi serta ketersediaan alat pada fasilitas yang terbatas. (Goldfinger *et al.*, 2020). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) sering dianggap sebagai tes diagnostik definitif dan gold standar. Keterbatasan ERCP bersifat invasif dan menggunakan radiasi pengion. (Kumar *et al.*, 2023).

USG digunakan sebagai alat skrining awal dikarenakan banyak manfaatnya, seperti kemudahan penggunaan, ketersediaan alat pada fasilitas terbatas, biaya rendah, dan minimnya radiasi pengion. (Swaraj *et al.*, 2023). Ultrasonografi abdomen sebagian besar dapat diakses dengan biaya relatif terjangkau dan sering dilakukan dalam proses diagnosis semua patologi abdomen. Teknik diagnostik non-invasif ultrasonografi dapat digunakan untuk mendukung diagnosis yang dibuat berdasarkan gambaran klinis hepatitis. Ada korelasi kuat antara temuan USG dan tingkat keparahan klinis hepatitis. USG pada kasus hepatitis dengan hepatomegali dan kemungkinan infeksi CMV akan menunjukkan hepatomegali sebagai tanda yang paling sensitif. Latensi CMV kronis pada sel epitel duktus bilier dapat menyebabkan inflamasi kronis, dan dengan demikian terjadi fibrosis sistem duktus bilier. Hasil USG pada infeksi CMV menunjukkan adanya dilatasi duktus bilier intrahepatik dan ekstrahepatik. Triangular cord sign merupakan tali ekogenik jaringan fibrosa berbentuk segitiga atau tubular, yang merupakan sisa duktus dari duktus bilier ekstrahepatik, terlihat di porta hepatis pada ultrasonografi, dan relatif spesifik untuk diagnosis atresia bilier akibat infeksi CMV. Pada penelitian yang dilakukan oleh Arooj dkk, menunjukkan bahwa pada pemeriksaan pasien anak dengan hepatitis, temuan hepatomegali, penebalan dinding gallbladder, edema perikolesistik, dan penampakan starry sky pada hepar merupakan temuan penting pada pemeriksaan USG pada anak dengan hepatitis. (Liu *et al.*, 2020; Arooj, Mukhtar and Abbas, 2021a; Cantika, Gitasmara and Sinuhaji, 2025). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sanei dkk, tanda-tanda USG yang paling umum pada pasien dengan hepatitis akut adalah penurunan ekogenisitas hepar dan hiperekogenisitas periportal. (Sanei Sistani *et al.*, 2020).

Adanya hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus* dalam memprediksi prognosis dapat berperan dalam berbagai

aspek klinis, yaitu diagnosis beratnya hepatitis dan informasi terkait yang sangat berharga. Belum terdapat penelitian seperti ini di Indonesia khususnya di Makassar. Berdasarkan uraian di atas maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus* khususnya di Makassar.

1.2 KAJIAN PUSTAKA

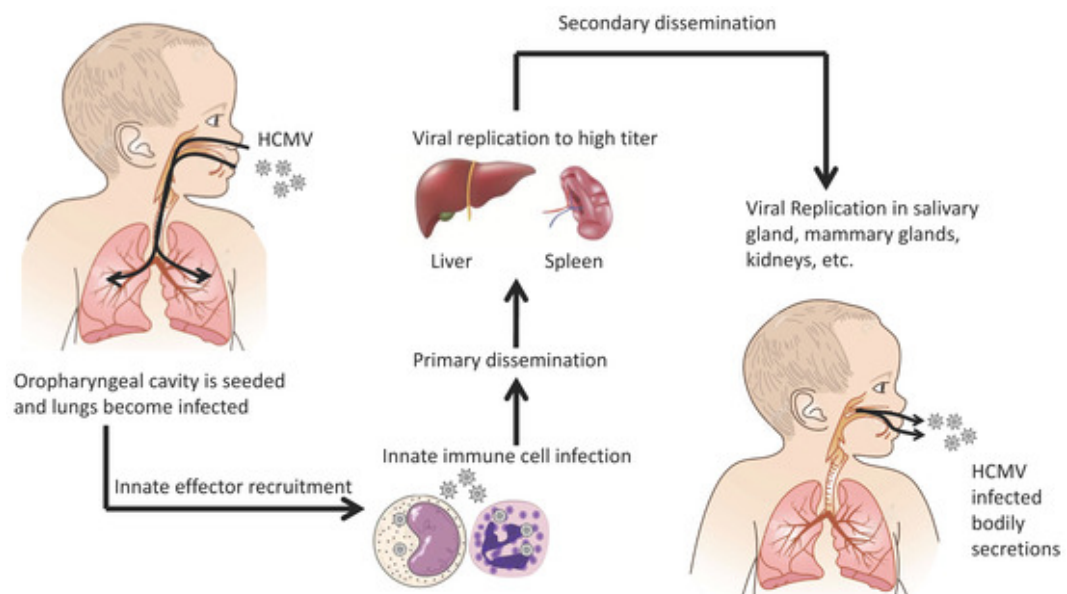
1.2.1 Infeksi Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV), anggota kelima dari famili human herpesvirus, merupakan salah satu virus terbesar yang diketahui menyebabkan penyakit klinis. Virus ini merupakan virus DNA untai ganda yang termasuk dalam subfamili beta-herpesvirus, bersama dengan human herpesvirus 6A, 6B, dan 7. CMV memiliki bentuk ikosahedral berukuran 150 hingga 200 nm diameter, dan memiliki empat elemen struktural fundamental: selubung lipid luar, tegumen, nukleokapsid, dan inti nukleoprotein internal yang mengandung genomnya. Selubung virus mengandung lipoprotein dan sedikitnya 33 protein struktural, termasuk yang terlibat dalam masuknya virus ke dalam sel. Tegumen tersusun atas protein struktural, termasuk antigen pp65, yang merupakan target utama untuk pengujian diagnosis. Genomnya adalah molekul DNA untai ganda linier berukuran 64 nm yang mengandung kerangka baca terbuka yang tidak tumpang tindih untuk lebih dari 230 protein. Salah satu proteinnya adalah DNA polimerase, yang memainkan peran integral dalam replikasi virus dan berfungsi sebagai target utama untuk semua obat antivirus.

Survei di Amerika Serikat melaporkan tingkat seroprevalensi CMV secara keseluruhan sebesar 50,4%. Prevalensi meningkat seiring bertambahnya usia; pada anak usia 1 hingga 5 tahun, mungkin rendah 20,7%, tetapi mendekati 100% pada orang dewasa yang lebih tua di negara-negara berkembang. Tingkat seroprevalensi CMV sangat bervariasi tergantung pada (a) lokasi geografis, dengan tingkat yang lebih tinggi di negara-negara berkembang; (b) usia, dengan tingkat yang meningkat secara langsung seiring bertambahnya usia; dan (c) status sosial ekonomi, dengan seroprevalensi tertinggi pada populasi yang padat penduduk dan kurang mampu secara ekonomi. (Dioverti and Razonable, 2016). Berdasarkan data rekam medis Rumah Sakit Umum Dr. Sardjito di Yogyakarta,

Indonesia, terdapat 207 kasus anak yang terinfeksi CMV antara tahun 2013 dan 2018, dengan 54 kasus tercatat sebagai kolestasis CMV. (Puspita, Widowati and Triono, 2022).

CMV paling sering diperoleh pada awal kehidupan, selama masa kanak-kanak hingga awal dewasa, melalui paparan air liur, air mata, urine, tinja, air susu ibu, air mani, dan sekresi tubuh lainnya dari individu yang terinfeksi. CMV ditularkan melalui kontak langsung dengan cairan tubuh yang terinfeksi, dan ibu hamil paling sering tertular infeksi melalui paparan air liur dan urin anak kecil, terutama anak mereka sendiri. Virus ini menunjukkan periode penyebaran virus yang lama, terutama setelah infeksi primer. (Salomè *et al.*, 2023b).

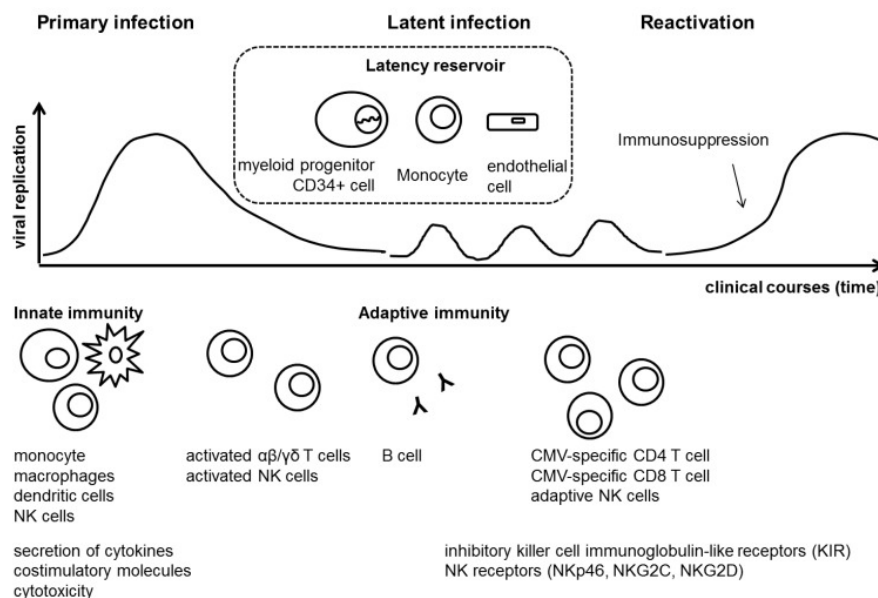


Gambar 1. Gambaran umum penyebaran human cytomegalovirus (CMV). (Jackson and Sparer, 2018).

Penyebaran virus melalui sel dimulai setelah fase replikasi. Sel inang utama yang terinfeksi CMV adalah monosit, makrofag, dan sel endotel, meskipun CMV juga dapat bereplikasi pada jenis sel lain. Penyebaran virus bersifat hematogen. Tempat sekunder utama replikasi inang adalah limpa dan hepar. Penyebaran dan replikasi tidak sepenuhnya dikendalikan oleh kekebalan inang, dan CMV dapat tetap laten terutama di monosit setelah infeksi primer. (Salomè *et al.*, 2023b).

Sistem imun bawaan berperan penting dalam pengenalan awal infeksi CMV primer. Deteksi virus oleh toll-like receptors intraseluler menghasilkan

respons imun yang kuat, termasuk pelepasan interferon tipe I (IFN) yang membatasi replikasi virus dan berkontribusi pada aktivasi sel natural killer. Sel natural killer membatasi infeksi CMV dini dengan melisis sel yang terinfeksi dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi. Langkah-langkah pengenalan imun dini ini mengaktifkan respons imun adaptif, yang merupakan cara dominan untuk mengendalikan infeksi CMV, dan mencegah reaktivasi. Kekebalan seluler sangat penting dalam mengendalikan infeksi CMV. Faktanya, hingga 10% dari semua sel T darah tepi akan mengenali CMV. Sel T CD8+ bertindak untuk membersihkan infeksi primer dan mencegah reaktivasi CMV. Setelah reseptor sel T mengenali protein peptida CMV yang disajikan melalui major histocompatibility complexes (MHC), limfosit T CD8+ memberikan efek sitolitik langsung pada sel yang terinfeksi dan mengeluarkan IFN- γ dan sitokin lainnya. Kehadiran sel T CD8+ spesifik CMV berkorelasi dengan perlindungan terhadap infeksi dan penyakit CMV. Limfosit T CD4+ juga memainkan peran yang semakin dikenal dalam respon imun terhadap infeksi CMV dengan melepaskan kemokin yang memediasi perekrutan dan perluasan sel T CD8+. Ada bukti yang berkembang bahwa sel CD4+ juga berperan dalam pembunuhan langsung sel yang terinfeksi CMV melalui jalur sitotoksik. (Otto, Vora and Dulek, 2024).

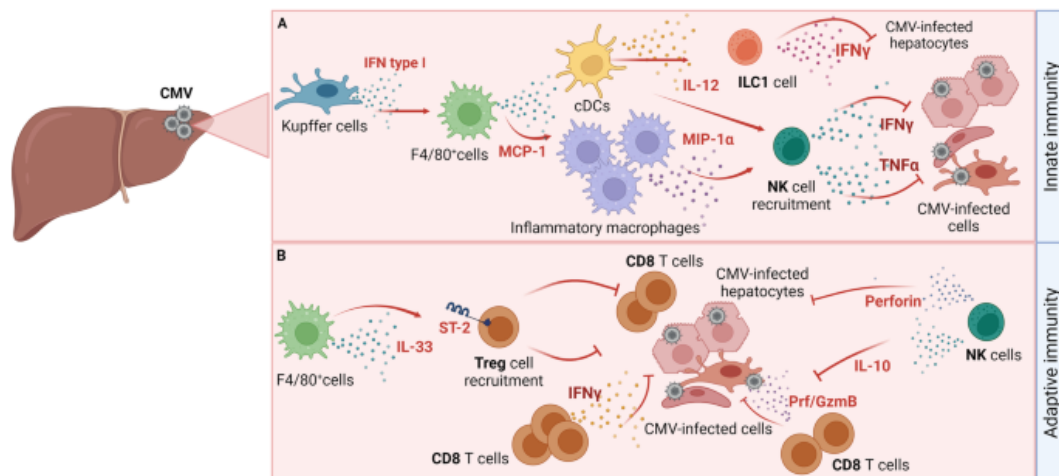


Gambar 2. Gambaran umum respons imun inang setelah infeksi cytomegalovirus. (Cho, Lee and Kim, 2019).

Meskipun hepar merupakan target utama infeksi CMV pada manusia, hepatitis yang diinduksi CMV sangat jarang terjadi pada individu imunokompeten,

dengan peningkatan enzim hepar menjadi salah satu tanda infeksi CMV subklinis. Di sisi lain, hepatitis yang diinduksi CMV dengan peningkatan enzim hepar merupakan karakteristik infeksi hepar yang paling umum di antara individu dengan gangguan kekebalan tubuh, yang mengakibatkan hepatitis atau penyakit kolestatik. Analisis hepatitis yang diinduksi CMV menunjukkan bahwa CMV menginfeksi hepatosit, sel endotel, dan sel Kupffer. Nekrosis sel yang terinfeksi dan respons imun, termasuk pelepasan sitokin terus-menerus, merupakan mediator penting kerusakan hepar. Akumulasi sel T sitotoksik di lokasi cedera jaringan menunjukkan bahwa sel-sel ini dapat memediasi kerusakan hepar. Selain itu, mengingat bahwa tingkat kerusakan hepar tidak berkorelasi dengan tingkat replikasi virus, tampaknya efek sel T tidak langsung. Namun, sel T juga diperlukan untuk menahan infeksi CMV. Liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) yang terinfeksi *ex vivo* dengan CMV menghasilkan CXCL10 dan mengekspresikan ICAM-1, yang merekrut dan mengaktifkan sel T, termasuk sel T regulator (Treg), yang menunjukkan bahwa LSEC dapat mengatur respons sel T. Sel natural killer manusia, yang banyak terdapat di hepar, ditemukan di dalam sinusoid atau di parenkim hepar, dengan proporsi yang signifikan menunjukkan fenotipe yang bermukim di jaringan. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa sel natural killer yang bermukim di hepar menunjukkan fenotipe yang berubah pada individu yang terinfeksi CMV dan memiliki aktivitas antivirus yang ditingkatkan secara *in vitro*. (Otto, Vora and Dulek, 2024).

Atresia bilier merupakan penyakit yang disebabkan oleh obliterasi inflamasi pada duktus intrahepatik maupun ekstrahepatik. Meskipun penyebab spesifiknya belum diketahui, dapat dikatakan bahwa penyakit ini merupakan penyakit multifaktorial. Faktor genetik, inflamasi, dan toksik telah dijelaskan sebagai penyebab pada infeksi CMV. Respon inflamasi, dengan peningkatan ekspresi reseptor Toll-like dan sitokin juga diamati pada organoid hepar yang terinfeksi CMV. Peningkatan IL-17, yang diproduksi oleh sel T, diduga berkontribusi terhadap peradangan hepar pada bayi dengan atresia bilier. (Lendahl *et al.*, 2021; Pinzón-Salamanca *et al.*, 2021).



Gambar 3. Respon imun terhadap infeksi CMV di hepar. A Respon imun bawaan di hepar. Sel Kupffer memproduksi interferon tipe I ($IFN\alpha\beta$) sebagai respons terhadap infeksi, yang merangsang produksi MCP-1. MCP-1 sangat penting untuk merekrut makrofag inflamasi yang memproduksi MIP-1 α untuk merekrut sel NK ke lokasi infeksi. Sel NK mengendalikan virus di hepar dengan cara yang bergantung pada $IFN\gamma$ tetapi juga dapat memproduksi $TNF\alpha$ untuk mempertahankan infeksi virus. Sel dendritik konvensional (cDC) memproduksi IL-12 untuk meningkatkan produksi $IFN\gamma$ oleh ILC1. B Respon imun adaptif di hepar. Sel T CD8 memediasi pengendalian infeksi CMV di hepar dengan menunjukkan aktivitas sitotoksik. Namun, respons sel T CD8 terhadap infeksi di hepar dapat lebih-lebihkan dan dapat menyebabkan patologi hepar. Sel T regulator (Treg) dan sel natural killer yang diaktifkan dapat menekan respons patologis sel T CD8 terhadap infeksi CMV di hepar. Treg (sel T CD4+Foxp3+) secara kuat meningkatkan ekspresi reseptor ST-2 dan menyusup ke hepar dengan cara yang bergantung pada IL33. IL-33 diproduksi oleh makrofag F4/80+. Lapisan kontrol tambahan diberikan oleh sel natural killer aktif yang memproduksi IL-10 dan perforin untuk menekan imunopatologi yang dimediasi oleh sel T CD8 di hepar. (Mihalić *et al.*, 2024).

Morfologi gallbladder diklasifikasikan menjadi dua jenis. Gallbladder abnormal didefinisikan sebagai berikut: 1) gallbladder tidak tampak; 2) gallbladder terdeteksi dengan lumen atretik dan panjang lumen sama dengan atau kurang dari 15 mm; 3) gallbladder terdeteksi dengan lumen yang melebar dan panjang lumen lebih dari 15 mm tetapi tidak memiliki lapisan mukosa yang lengkap atau ketebalan dinding luar ekogenik yang tidak merata dengan bentuk yang tidak teratur. Gallbladder normal didefinisikan sebagai berikut: 1) gallbladder terdeteksi dengan lumen yang melebar penuh dan panjang lumen lebih dari 15 mm dan lapisan mukosa yang halus dan lengkap dengan dinding tipis yang seragam; atau 2) gallbladder terdeteksi dengan lumen yang kolaps atau terisi sebagian tetapi lapisan mukosa yang halus dan lengkap dan dinding yang menebal secara seragam terlihat sebagai lapisan hypoechoic antara dinding dalam dan luar. (Lee *et al.*, 2015).

Manifestasi CMV kongenital dapat asimtomatik maupun bergejala dari keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) (kalsifikasi, ventrikulomegali sedang hingga berat, hipoplasia serebral atau serebelum dan displasia hipokampus), gangguan pendengaran, hepatosplenomegali, kelainan hematologi/biokimia (seperti trombositopenia, anemia, leukopenia, peningkatan abnormalitas enzim hepar atau hiperbilirubinemia terkonjugasi) dan petekie. (Salomè *et al.*, 2023a). Infeksi CMV pascanatal jarang memiliki signifikansi klinis pada bayi cukup bulan yang imunologisnya normal dan umumnya tidak bergejala. Sedangkan penyakit CMV pascanatal pada bayi prematur biasanya muncul pada bulan kedua atau ketiga kehidupan. Gejala sepsis, termasuk pneumonitis, hepatitis, dan neutropenia/trombositopenia, terjadi pada sekitar 15% bayi VLBW dengan CMV pascanatal. Enterokolitis nekrotikans (NEC) juga telah dikaitkan dengan CMV pascanatal pada bayi prematur, dan sebagian kecil kasus NEC tampaknya disebabkan oleh kerusakan virus langsung pada usus. (Carmona, Kakkar and Gantt, 2022).

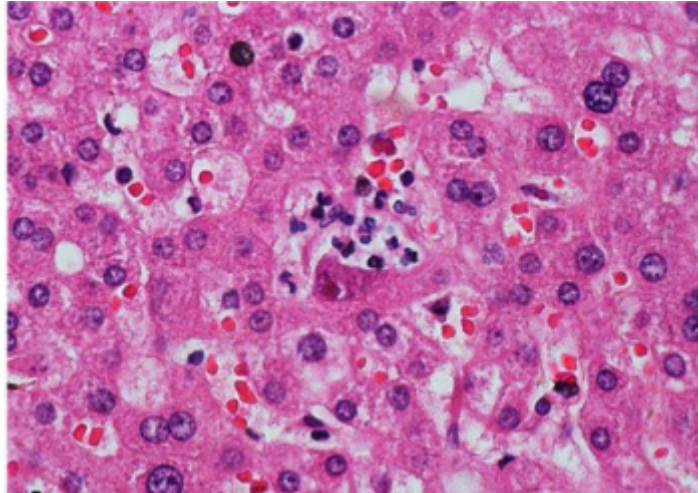
Infeksi CMV akut pada anak-anak atau orang dewasa yang sehat hampir selalu asimtomatik atau terbatas pada penyakit ringan yang tidak spesifik. Reaktivasi CMV mukosa periodik dan pelepasan virus tidak jarang terjadi selama infeksi kronis, tetapi replikasi sistemik atau viremia (deteksi CMV dalam darah) jarang terjadi pada individu yang imunologisnya normal. Sebaliknya, viremia CMV dan penyakit organ akhir umumnya terjadi pada anak-anak yang terinfeksi secara kongenital dan pasien dengan gangguan kekebalan tubuh. (Alyazidi *et al.*, 2018). Infeksi CMV bisa menjadi parah pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah dengan berbagai manifestasi seperti hepatitis, retinitis, pneumonia atau gejala neurologis. (Ferrua *et al.*, 2023). Hepatitis CMV relatif umum terjadi pada usia muda, terutama pada awal masa bayi, dan dikaitkan dengan kolestasis selama periode ini. Infeksi CMV selama masa bayi mungkin berbahaya karena dapat mengakibatkan sirosis dan terkadang dapat mematikan. Infeksi CMV merupakan salah satu penyebab utama hepatitis dan kolestasis pada bayi. Setelah masa bayi, terdapat 50%–60% individu yang berusia di bawah 25–30 tahun terinfeksi CMV. (Min, Song and Jeong, 2017a).

Terdapat banyak metode yang digunakan baik sebagai pemeriksaan tunggal atau kombinasi untuk mendiagnosis CMV. Antigenemia juga merupakan salah satu pemeriksaan yang sering digunakan lebih dari satu dekade untuk

mengetahui virus CMV secara kuantitatif dalam darah. Uji tersebut berdasarkan antibodi monoklonal yang mendeteksi antigen pp65 yaitu protein akhir yang diekspresikan leukosit pada fase replikasi CMV awal. Diagnosis infeksi CMV secara tepat dapat dilakukan dengan pemeriksaan DNA CMV. PCR merupakan pemeriksaan yang sangat sensitif untuk mendeteksi CMV dari berbagai sumber, seperti darah, urine, ludah dan jaringan. PCR DNA CMV positif yang dikumpulkan setelah usia 21 hari dapat mencerminkan infeksi pascanatal. Pemeriksaan diagnostik lain untuk infeksi CMV ialah pemeriksaan serologik yang mendeteksi CMV menggunakan ELISA indirek untuk melihat antibodi IgG dan IgM CMV. (Rampengan, 2015). Serologi IgG CMV negatif secara efektif menyingkirkan infeksi kongenital. Tes antibodi tidak berguna untuk diagnosis CMV kongenital dikarenakan keberadaan IgG CMV tidak membedakan antara infeksi ibu atau bayi, dan IgM CMV tidak cukup sensitif atau spesifik untuk infeksi kongenital. (Gantt *et al.*, 2017). Sedangkan pada infeksi perinatal, antibodi IgM biasanya mencapai puncaknya dalam 1-3 bulan pertama setelah infeksi primer, kemudian menurun tajam dalam 2-3 bulan, dan biasanya tidak terdeteksi dalam 12 bulan dan IgM juga dapat hadir selama reaktivasi atau infeksi ulang virus. (Akpan US, 2023). Kadar IgG meningkat dan stabil dalam beberapa bulan setelah infeksi akut. Uji aviditas IgG digunakan pada beberapa populasi untuk membantu membedakan infeksi CMV primer dari non-primer. Pengujian aviditas antibodi IgG memberikan pengetahuan tambahan dengan menentukan waktu infeksi dan jika aviditas rendah sangat menunjukkan infeksi primer baru-baru ini, terutama bila dipasangkan dengan IgM yang terdeteksi. (Ziebold C, 2025).

Dari beberapa kepustakaan diatas menunjukkan bahwa jika pasien neonatus dalam 21 hari pertama menunjukkan PCR positif menunjukkan infeksi kongenital sedangkan jika IgG negatif akan menyingkirkan CMV kongenital. Hepatitis CMV memiliki berbagai macam tampilan histologis, tetapi mikroabses neutrofilik sering kali dideskripsikan bersama dengan sel-sel yang memiliki perubahan sitopatik CMV yang khas, termasuk pembesaran nukleus, inklusi eosinofilik intranuklear kasar dengan halo yang jelas (inklusi "mata burung hantu"), dan inklusi basofilik granular sitoplasma. Adanya inflamasi portal dan cedera duktus bervariasi. Di sisi lain, ACR secara klasik bermanifestasi sebagai tiga serangkai peradangan campuran portal (dengan eosinofil), infiltrasi dan cedera limfosit duktus empedu, dan endotelitis vena porta atau vena sentral. Tingkat

inflamasi lobular dan cedera hepatosit yang bervariasi juga dapat terjadi. (Shih *et al.*, 2023).

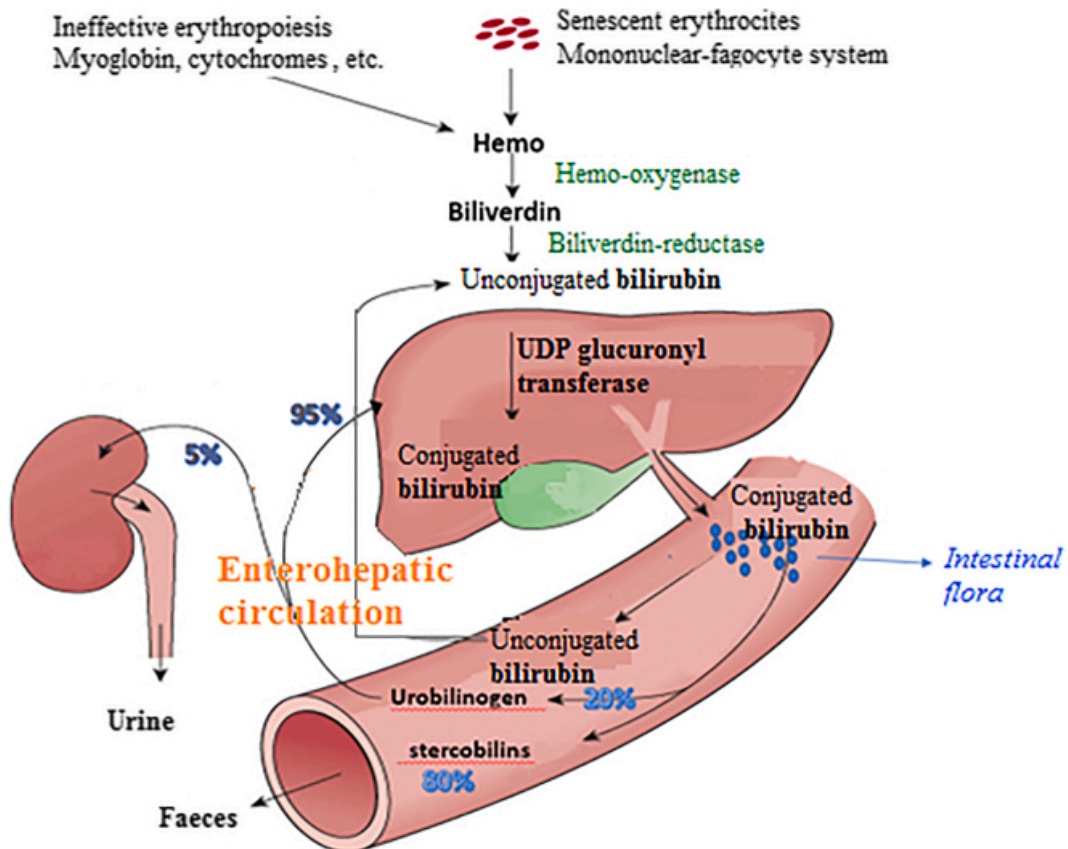


Gambar 4. Temuan biopsi hepar pada pasien dengan infeksi CMV. Histologi hepatitis cytomegalovirus (CMV). Di bagian tengah, sel parenkim hepar dengan inklusi inti dan sitoplasma CMV, dikelilingi oleh beberapa neutrofil (H&E, 400X). (Soares *et al.*, 2018).

1.2.2 Kadar Bilirubin pada Infeksi CMV

Bilirubin merupakan hasil akhir pemecahan heme dari hemoglobin eritrosit dan biasanya menghasilkan sekitar 80% bilirubin; 20% sisanya dibentuk oleh enzim yang mengandung heme. Akumulasi bilirubin tak terkonjugasi dalam tubuh dapat disebabkan oleh peningkatan aktivitas bilirubin, penurunan ekskresi hepar, atau peningkatan sirkulasi enterohepatik pigmen tersebut. Bilirubin tak terkonjugasi tidak larut dalam air dan tidak dapat dikeluarkan melalui urin (dikenal sebagai penyakit kuning akolurik). Bilirubin dapat menembus sistem saraf pusat dan menembus sawar darah-otak, yang menyebabkan ensefalopati. Hiperbilirubinemia terkonjugasi (langsung) disebabkan oleh refluks bilirubin langsung atau terkonjugasi ke dalam aliran darah sebagai akibat dari obstruksi bilier. Bilirubin terkonjugasi, atau bilirubin langsung, larut dalam air dan dapat dikeluarkan melalui urine, sehingga warnanya menjadi gelap. (Kumbhar, Musale and Jamsa, 2024). Ekskresi bilirubin terkonjugasi yang sekarang bersifat polar dan larut dalam air, merupakan proses yang menghabiskan banyak energi. Akibatnya, konsentrasi bilirubin dalam empedu hampir 100 kali lebih tinggi daripada dalam sitoplasma hepatosit. Kelarutan bilirubin terkonjugasi dalam air juga berkontribusi untuk mencegah reabsorpsi oleh usus. Namun, bilirubin monoglukuronida dan

diglukuronida merupakan senyawa yang relatif tidak stabil yang mudah dihidrolisis kembali menjadi bilirubin tak terkonjugasi. Efek ini difasilitasi oleh aksi β -glukuronidase mikroba dan mukosa usus. Bilirubin, yang diubah lagi menjadi bilirubin tak terkonjugasi, diserap kembali melalui mukosa usus dan kembali ke sirkulasi enterohepatik. Sekitar 25% bilirubin yang diekskresikan melalui duktus bilier mengalami resirkulasi ini. (Guerra Ruiz *et al.*, 2021).



Gambar 5. Metabolisme dan resirkulasi bilirubin. (Guerra Ruiz *et al.*, 2021).

Kadar bilirubin plasma yang meningkat merupakan temuan klinis yang sering terjadi. Hal ini dapat terjadi sekunder akibat perubahan pada setiap tahap metabolismenya: (a) produksi bilirubin berlebih (misalnya, hemolisis patologis); (b) gangguan penyerapan hepar, dengan peningkatan bilirubin tidak langsung; (c) gangguan konjugasi, yang dipicu oleh defek pada UDP-glukuronosiltransferase; dan (d) defek klirens empedu, dengan peningkatan bilirubin langsung sekunder akibat defek pada protein klirens, atau ketidakmampuan empedu untuk mencapai usus halus melalui duktus bilier. Lesi hepar karena sebab apa pun mengurangi jumlah sel hepatosit dan dapat mengganggu penyerapan bilirubin tidak langsung

dari plasma dan mengurangi transportasi dan klirens bilirubin langsung melalui duktus bilier. (Guerra Ruiz *et al.*, 2021). Berdasarkan indikator kolestasis dari North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, tanda-tanda kolestasis adalah sebagai berikut:

- Bilirubin langsung $>17\mu\text{mol/L}$ (1,0 mg/dL)
- Bilirubin langsung $>20\%$ dari konsentrasi bilirubin serum total, jika bilirubin total $>85\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL). (Ermaya, Y. S., & Prasetyo, D. 2023).

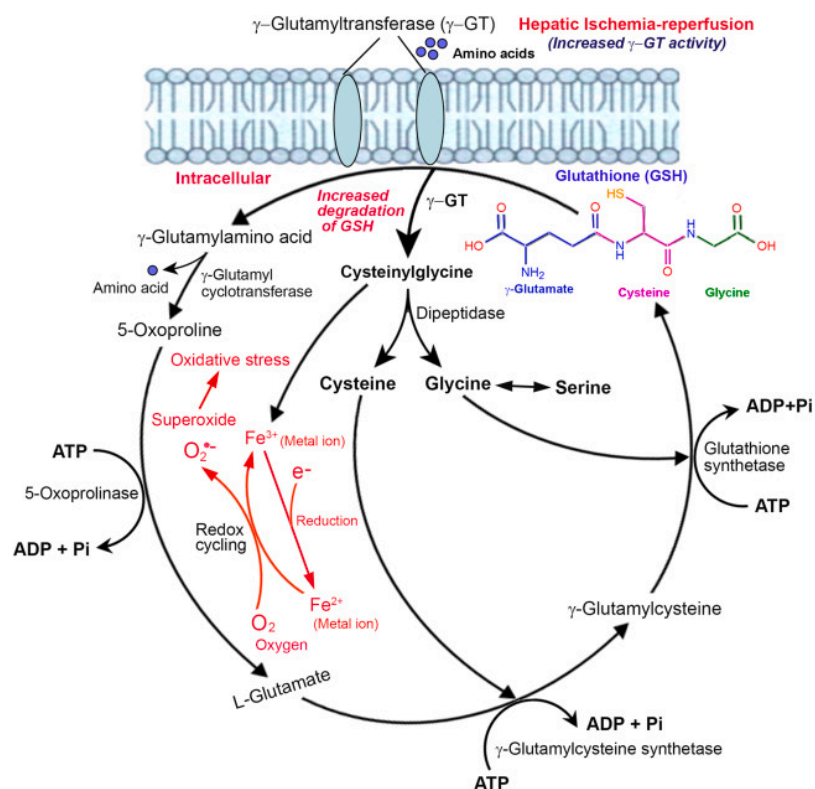
Dalam kasus hepatitis CMV, peningkatan kadar bilirubin, bersama dengan kelainan fungsi hepar lainnya, merupakan indikator diagnostik utama. Infeksi CMV pada duktus bilier menyebabkan peningkatan obstruksi duktus bilier, yang pada gilirannya meningkatkan kadar bilirubin. Peningkatan aktivitas aminotransferase dalam serum dan hiperbilirubinemia terkonjugasi atau kolestasis umumnya diamati pada hepatitis CMV. Peningkatan bilirubin terkonjugasi terkait dengan CMV karena virus ini dapat menyebabkan kolestasis dan cedera hepatoseluler. Akumulasi bilirubin pada saluran empedu dapat menyebabkan perkembangan penyakit ikterus pada pasien kolestasis. Dreher *et al.* melaporkan pada tahun 2014 bahwa $>50\%$ neonatus dengan CMV simptomatik memiliki hiperbilirubinemia terkonjugasi. (Schattner, 2024). Hal ini konsisten dengan hasil yang diperoleh oleh Liberek *dkk.*, yang menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas aminotransferase dalam serum, serta hiperbilirubinemia dan kolestasis, umumnya diamati pada hepatitis CMV. Pada penelitian Min *dkk.*, menunjukkan kadar bilirubin total puncak dalam serum berkisar antara 0,11 hingga 21,97 mg/dL pada hepatitis CMV. (Min, Song and Jeong, 2017a).

1.2.3 Kadar Gamma-GT pada Infeksi CMV

Gamma-glutamyl transferase (GT) adalah protein glikosilasi yang tertanam di permukaan luar membran plasma. Enzim ini berperan dalam homeostasis glutathione dan sistein. Gamma-GT adalah enzim mikrosomal yang bertanggung jawab untuk mentransfer gugus glutamil dari peptida gamma glutamyl ke peptida lainnya. Gamma-GT mengkatalisis sintesis dan transportasi transmembran protein, melawan stres oksidatif dengan menyediakan sistein untuk regenerasi glutathione intraseluler. Gamma-GT telah diusulkan sebagai biomarker prediktif untuk defisiensi antioksidan seluler dan beberapa kondisi penyakit. Gamma-GT memberikan kontribusi signifikan terhadap aktivitas oksidan. Selain itu, GGT

berpartisipasi dalam menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), menyebabkan kerusakan DNA dan mengatur proliferasi dan apoptosis sel melalui pro-oksidasi. (Malnick, Chertin and Neuman, 2020).

Hepar, ginjal, pankreas, usus dan prostat kaya akan gamma-glutamyl transferase (GT). Gamma-GT meningkat pada penyakit hepatobilier karena sintesis de novo, peningkatan pelepasan dari membran sel sekunder akibat efek pembersihan garam empedu, aliran balik ke aliran darah, peningkatan permeabilitas dan kerusakan sel epitel empedu. (Malnick, Chertin and Neuman, 2020). Gamma-GT yang meningkat umumnya ditemukan pada banyak penyakit hepar, dan memahami karakteristik Gamma-GT pada berbagai penyakit hepar dapat membantu untuk memahami patogenesis penyakit hepar lebih jauh, serta untuk memilih target terapi. (Xing *et al.*, 2022).



Gambar 6. Siklus Gamma-GT yang menunjukkan peningkatan kadar aktivitas Gamma-GT dan peningkatan degradasi glutation selama iskemia-reperfusi hepar. Gamma-GT terdapat di permukaan luar membran sel dan mentransfer gugus γ -glutamil dari glutation menjadi glutamat dan asam amino γ -glutamil dengan produk sampingan sisteinilglisina. Sisteinilglisina adalah senyawa tiol yang sangat reaktif dan mereduksi Fe^{3+} (besi ferri) menjadi Fe^{2+} (ion ferro) dengan menyumbangkan elektron. Dalam reaksi redoks berikutnya, oksigen (O_2) mengambil elektron dari Fe^{2+} dan berubah menjadi Fe^{3+} dengan pembentukan superoksida. Oksigen molekular (dioksigen)

adalah diradikal yang mengandung dua elektron yang tidak berpasangan, dan superoksida dihasilkan dari penambahan elektron yang mengisi salah satu dari dua orbital molekul yang terdegenerasi, meninggalkan spesies ionik bermuatan dengan satu elektron yang tidak berpasangan dan muatan negatif bersih sebesar -1. Siklus redoks yang berulang menyebabkan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang pada gilirannya mengakibatkan stres oksidatif intraseluler. (George *et al.*, 2024).

Hepatitis CMV adalah kondisi di mana hepar mengalami peradangan akibat infeksi CMV. Gamma-GT adalah enzim yang terlibat dalam fungsi hepar, dan kadar yang tinggi dapat mengindikasikan kerusakan atau inflamasi hepar. GGT yang meningkat berat (>5 kali batas atas normal), GGT yang meningkat sedang (>2 kali batas atas normal), GGT yang meningkat ringan (>1 kali batas atas normal) ULN=50 U/L. (Berhane, B., et al. 2025). Pada penelitian Min dkk., menunjukkan peningkatan alkali fosfatase serum dan gamma-glutamyl transferase adalah temuan umum kelainan hepar pada hepatitis CMV. (Min, Song and Jeong, 2017a). Viral load pada anak-anak dengan hepatitis CMV berhubungan dengan kadar Gamma-GT. Viral load CMV dan Gamma-GT dapat mempengaruhi prognosis anak-anak. Pada penelitian Chen dkk., menunjukkan hasil analisis kurva ROC menunjukkan bahwa sensitivitas viral load DNA CMV dan Gamma-GT dalam memprediksi prognosis jangka pendek anak-anak dengan hepatitis CMV adalah 77,78% (95%CI: 57,27-90,62), 74,07% (95%CI: 53,41-88,13), dan 74,07% (95%CI: 53,41-88,13), masing-masing; Spesifisitasnya masing-masing adalah 79,41% (95%CI: 71,45-85,67), 77,21% (95%CI: 69,07-83,77), dan 90,44% (95%CI: 83,90-94,61), dan AUC masing-masing adalah 0,766 (95%CI: 0,671-0,862), 0,758 (95%CI: 0,656-0,861), dan 0,898 (95%CI: 0,835-0,962). (Chen Simin, 2022).

1.2.4 Kadar Aspartate Aminotransferase dan Alanine Aminotransferase pada Infeksi CMV

ALT adalah enzim yang ditemukan terutama di hepatosit (konsentrasi lebih rendah di jaringan jantung, ginjal, dan otot) sehingga spesifik terhadap cedera hepatosit. Kadar ALT sering berfluktuasi sepanjang hari. ALT memfasilitasi pembentukan glutamat dan piruvat di hepatosit yang penting untuk produksi energi. Kisaran normal ALT pada pria adalah antara 29-33 IU/L dan 19-25 IU/L

pada wanita. Setiap jenis cedera sel hepar dapat meningkatkan kadar ALT. (Kalas *et al.*, 2021).

AST adalah enzim yang seperti ALT, juga ditemukan di hepar, tetapi juga ditemukan di lokasi lain dimana keberadaannya tidak seminimal ALT. Lokasi-lokasi ini terutama adalah otot rangka, otot jantung, jaringan ginjal, dan otak. AST terdapat sebagai 2 isoenzim yang tidak dapat dibedakan dalam pengujian standar dan memiliki nilai klinis yang rendah. AST memfasilitasi metabolisme asam amino. Dalam hal AST, kehati-hatian harus dilakukan saat mengevaluasi kadar abnormal karena keberadaannya di jaringan lain. Kisaran normal untuk AST adalah < 35 IU/L. (Kalas *et al.*, 2021). Pada gagal hepar atau serosis hepatitis, aminotransferase biasanya sedikit hingga sedang meningkat, dengan aspartat aminotransferase (AST) lebih besar daripada alanin aminotransferase (ALT); namun, kadar normal tidak menyingkirkan sirosis. (Sharma B, 2025).

Peningkatan aminotransferase dapat dibagi menjadi ringan, sedang, dan berat meskipun nilai klasifikasinya bervariasi, dan dalam sebuah penelitian dengan batas ringan sebagai $> 2 \times - < 5 \times$ nilai normal, sedang $> 5 \times - < 15 \times$ nilai normal, berat sebagai $> 15 \times$ nilai normal dan masif > 10000 IU/L. Peningkatan ringan aminotransferase sering ditemukan dalam praktik klinis dan umumnya disebabkan oleh obat-obatan (konsumsi nontoksik), konsumsi alkohol, dan penyakit hepar kronis seperti sirosis hepatitis, NAFLD, infeksi hepatitis kronis (B dan C), hemokromatosis, penyakit Wilson, hepatitis autoimun, defisiensi alfa-1 antitripsin, dan penyakit celiac. Peningkatan aminotransferase sedang dan berat umumnya disebabkan oleh eksaserbasi akut penyakit hepar kronis (seperti eksaserbasi virus hepatitis B, penyakit Wilson, hepatitis virus akut, hepatitis autoimun), cedera hepar akibat obat (DILI), dan cedera hepar iskemik. Peningkatan ini juga dapat terjadi pada kasus obstruksi bilier akut dan cenderung membaik segera setelah obstruksi teratasi. (Kalas *et al.*, 2021).

Tes fungsi hepar adalah pemeriksaan penting dalam kolestasis. Tingkat enzim transaminase (alanine aminotransferase (ALT/SGPT) dan aspartate aminotrasferase (AST/SGOT) biasanya meningkat lebih awal dan cepat pada kelainan parenkim hepar. ALT ditemukan dalam sitoplasma sel hepar saja, tetapi AST juga ditemukan pada otot rangka dan sel-sel jantung. Jika sel hepar rusak, permeabilitas sel membran akan meningkat dan akhirnya menyebabkan kebocoran komponen sitoplasma ke sirkulasi. Ini bisa sepuluh kali lipat dari tingkat

normal pada kolestasis intrahepatik, tetapi pada kolestasis ekstrahepatik, itu bisa normal pada tahap awal dan meningkat mirip dengan intrahepatik pada tahap terminal. (Putra *et al.*, 2023). Temuan laboratorium sangat menunjukkan adanya infeksi CMV pada pasien dengan kecurigaan infeksi CMV yang simptomatik jika ada gangguan enzim hepar terutama limfositosis/limfosit atipikal dan peningkatan enzim hepatoseluler (SGPT dan SGOT). (Schattner, 2024).

1.2.5 Pemeriksaan Radiologi Hepatobilier

Ultrasonografi (USG) dan magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) digunakan untuk mendiagnosis penyakit saluran empedu. (Swaraj *et al.*, 2023). USG digunakan sebagai alat skrining awal dikarenakan banyak manfaatnya, seperti kemudahan penggunaan, ketersediaan alat pada fasilitas terbatas, biaya rendah, dan minimnya radiasi pengion. (Swaraj *et al.*, 2023). Selain itu, metode ini telah terbukti sensitif dalam membedakan penyebab hepatoseluler dari penyebab obstruktif lain pada penyakit kuning dalam berbagai penelitian. USG direkomendasikan untuk evaluasi awal sebelum menggunakan pilihan pencitraan non-invasif yang lebih canggih seperti MRCP atau prosedur invasif seperti kolangiopankreatografi retrograde endoskopik (ERCP) untuk pemeriksaan lebih lanjut. Namun, penyebab, tingkatan, dan luasnya obstruksi bilier memerlukan intervensi radiologi yang lebih sensitif. (Alsaigh *et al.*, 2020).

Kolangiografi adalah istilah umum yang mencakup berbagai metode, termasuk kolangiografi Intravena, yang menggunakan zat kontras dan sinar-X untuk memvisualisasikan sistem bilier. Secara khusus, Kolangiografi Intravena melibatkan penyuntikan bahan kontras langsung ke dalam aliran darah, yang kemudian diserap oleh hepar dan dibuang ke saluran empedu untuk visualisasi. Kolangiografi transhepatik perkutan adalah prosedur diagnostik minimal invasif yang dipandu gambar yang digunakan untuk memvisualisasikan dan mengakses sistem bilier. Peran dan indikasi kolangiografi transhepatik perkutan adalah untuk mendapatkan akses dan menyelidiki sistem bilier, lebih pada bagian proksimal daripada distal. Variasi atau kelainan anatomi tertentu dapat membuat kolangiografi transhepatik perkutan sebagai kontraindikasi secara teknis atau tidak mungkin dilakukan. (Young M, 2025).

Kolangiografi CT adalah teknik pencitraan saluran empedu dengan menggunakan kontras yang diekskresikan melalui hepatobilier. Teknik ini berguna

untuk menggambarkan anatomi saluran empedu, mengidentifikasi kebocoran empedu, atau mencari batu empedu yang tertahan di dalam sistem empedu. Tujuan dari kolangiografi CT adalah untuk mengidentifikasi defek pengisian pada pohon empedu yang merupakan koledokolitiasis atau kebocoran kontras dari saluran empedu jika terjadi cedera. Keterbatasan CT kolangiografi yakni akurasi diagnostik yang lebih rendah dibandingkan MRCP untuk banyak kondisi, dapat dibatasi oleh disfungsi hepar atau penyakit ikterus obstruktif dan melibatkan risiko yang terkait dengan paparan radiasi dan potensi reaksi merugikan terhadap media kontras. (Weerakkody, Hacking and Yap, 2015).

MRCP adalah pemeriksaan pencitraan non-invasif yang paling akurat untuk sistem hepatobilier. Pemeriksaan MRCP, tidak seperti USG yang tidak terpengaruh oleh gas usus dan memberikan gambaran yang jelas tentang sistem hepatobilier. MRCP memiliki resolusi kontras yang tinggi, kemampuan untuk memetakan sistem duktus biliaris secara menyeluruh, tidak memerlukan media kontras, kemampuan multiplanar, dan tampilan anatomi dan patologi yang hampir bebas artefak pada pasien dengan obstruksi bilier. (Swaraj *et al.*, 2023). MRCP kuantitatif mendeteksi striktur dan dilatasi pada saluran bilier dengan sensitivitas 76,6% dan 85,9% serta spesifisitas 100% pada keduanya. (Goldfinger *et al.*, 2020). Menurut Chan *et al.*, dalam mendiagnosis dilatasi saluran bilier, MRCP menunjukkan sensitivitas 95%, spesifisitas 85%, PPV 82%, dan NPV 96% dibandingkan dengan ERCP sebagai baku emas. Keuntungan MRCP meliputi tidak adanya invasi, radiasi pengion, dan/atau media kontras pada saluran empedu dan pankreas serta feasibilitas. (Polistina, 2015; Kumar *et al.*, 2023). Meskipun memiliki keunggulan, MRCP dibatasi oleh sifat kualitatifnya, yang memerlukan interpretasi operator dan menghasilkan tingkat variasi antar dan intrapenilai yang tinggi serta ketersediaan alat pada fasilitas yang terbatas. (Goldfinger *et al.*, 2020).

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) sering dianggap sebagai tes diagnostik definitif. ERCP menggabungkan penggunaan endoskopi dan fluoroskopi dan memiliki keuntungan terapeutik tambahan. Meskipun saat ini ERCP hampir secara eksklusif digunakan untuk tujuan terapeutik, ERCP masih dianggap sebagai alat penting dalam evaluasi penyakit bilier. ERCP bersifat invasif, dengan kekurangan adalah sebagai berikut: (1) memerlukan kanulasi langsung duktus biliaris komunis atau duktus pankreatikus;

(2) memerlukan sedasi; (3) lebih bergantung pada operator, sehingga membutuhkan tenaga yang lebih berpengalaman; dan (4) menggunakan radiasi pengion. ERCP juga dikaitkan dengan tingkat komplikasi 1%–7%, termasuk perdarahan, sepsis, pankreatitis, dan kebocoran empedu. Sekitar satu dari empat komplikasi bersifat parah. (Kumar *et al.*, 2023).

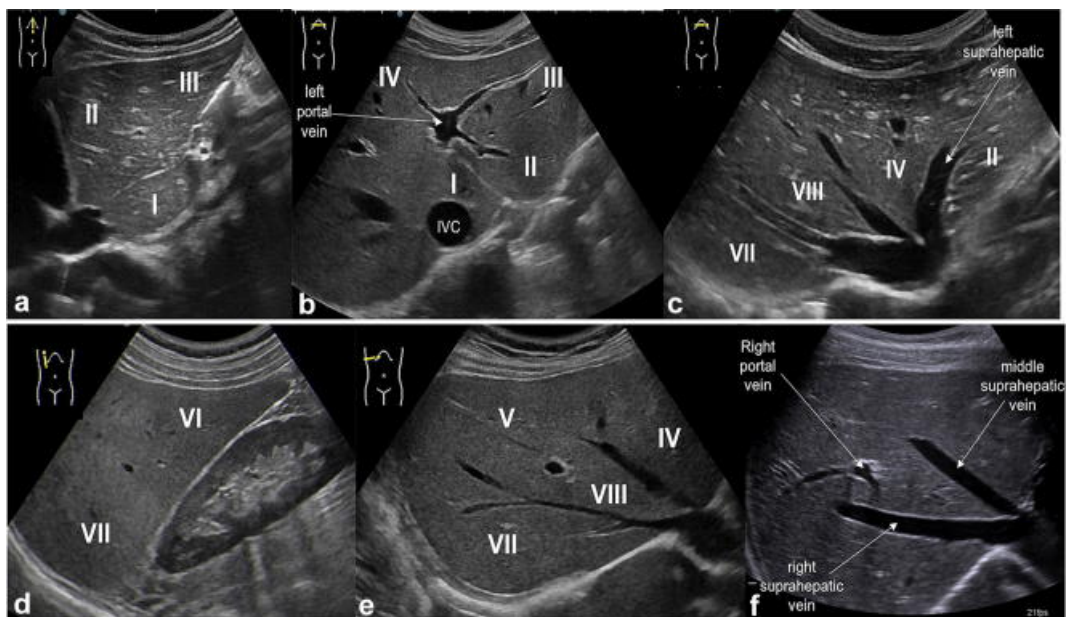
1.2.6 Pemeriksaan USG Hepatobilier pada infeksi CMV

Pencitraan hepatobilier pediatrik penting untuk evaluasi penyakit kongenital atau struktural serta penyakit metabolik atau parenkim difus dan tumor. Pemeriksaan ini merupakan modalitas pencitraan yang ramah pasien dan bebas radiasi yang tidak mengalami artefak gerakan. Ultrasonografi merupakan modalitas pilihan pertama untuk penilaian pencitraan penyakit hepatobilier pada bayi dan anak-anak karena ketersediaannya yang luas, akses yang mudah, resolusi tinggi, dan tidak memerlukan sedasi. (Yoon *et al.*, 2019).

Pemeriksaan ini bisa membantu mendeteksi berbagai masalah seperti hepatitis, penyakit hepar, batu empedu, atau masalah pada duktus bilier. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) adalah modalitas diagnostik non-invasif, dapat dilakukan berulang dan lebih murah untuk mengevaluasi kolestasis neonatal yang dapat dilakukan di samping tempat tidur pasien (*mobile*). USG mempunyai sensitivitas yang tinggi untuk virus hepatitis akut namun spesifitasnya rendah karena banyak kondisi lain yang juga dapat muncul dengan temuan USG ini seperti penebalan dinding gallbladder, penampakan *starry sky* pada hepar, dll. (Arooj, Mukhtar and Abbas, 2021b).

Pemeriksaan USG pada hepar dilakukan saat pasien berbaring dalam posisi terlentang dengan probe cembung. Namun, karena dinding perut mereka tipis, pada anak kecil probe linier frekuensi tinggi (5–20 MHz) dapat digunakan untuk memperoleh gambar yang lebih jelas dengan resolusi spasial yang lebih baik. (Di Serafino, Severino, *et al.*, 2018). Pada pemeriksaan USG hepar dan duktus bilier (hepatobilier), morfologi gallbladder dievaluasi sebelum makan, setelah 4-12 jam puasa dengan dukungan cairan intravena, dan satu jam setelah makan (2 fase). (Kristin Agustina and Pande Putu Yuli Anandasari, 2023). Selain itu, jika memungkinkan, pemindaian dilakukan saat menarik napas dalam untuk memungkinkan visualisasi organ perut yang lebih baik. Pendekatan standar dapat dicapai: pertama, pemindaian longitudinal dan aksial di sepanjang garis tengah

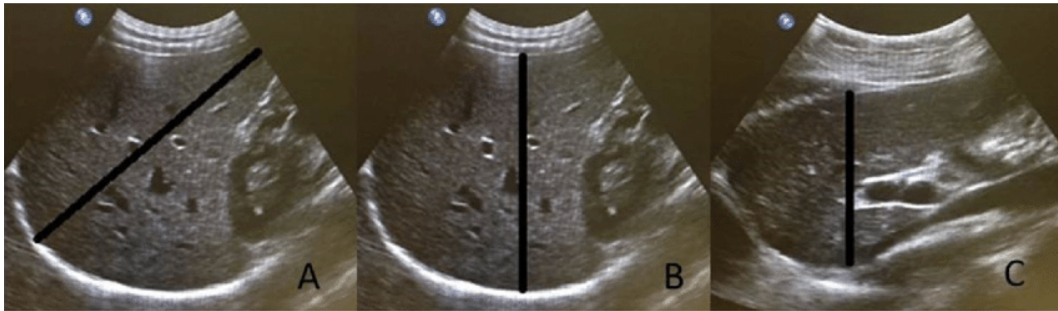
dilakukan untuk mengevaluasi lobus kiri; kedua, pemindaian subkostal longitudinal dan oblik dilakukan untuk mencitrakan lobus kanan. (Di Serafino, Severino, *et al.*, 2018). Parameter berikut harus dievaluasi pada USG hepatobilier yakni ekogenisitas hepar dibandingkan dengan korteks ginjal, ukuran, bentuk dan kontur, tekstur, vena kava inferior, arteri hepatic, vena porta, ekogenisitas periportal, gallbladder (ukuran, isi dan ketebalan dinding), duktus bilier ekstrahepatik dan duktus bilier intrahepatik. (Yoon *et al.*, 2019).



Gambar 7. Pemeriksaan USG pada hepar, pemindaian longitudinal dan transversal sepanjang garis tengah (a, b) menunjukkan lobus hepar kiri (segmen II dan III) terpisah dari segmen I (dekat vena cava inferior, IVC) dan vena porta kiri dengan cabang-cabangnya yang memberi makan segmen II, III dan IV; pada pemindaian subkostal miring (c) terdapat vena hepar kanan, tengah dan kiri yang memisahkan segmen VII, VIII, IV dan II; pemindaian longitudinal sepanjang garis hemiclavikular (d) menunjukkan segmen VII dan VI; pemindaian subkostal miring (e, f) menunjukkan vena porta kanan yang memisahkan segmen VIII dan V. (Di Serafino, Severino, *et al.*, 2018).

Dalam berbagai keadaan patologi, ukuran hepar dapat tetap/tidak berubah, menjadi lebih besar atau berkurang (misalnya sirosis stadium akhir, gangguan perkembangan hepar). Ukuran objektif ukuran hepar adalah volume atau massa organ dalam kaitannya dengan permukaan tubuh, yang tidak dapat ditentukan dalam pemeriksaan fisik semata. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan fisik dalam menentukan pembesaran hepar sangatlah rendah. Hal ini mengakibatkan kegagalan untuk mendiagnosis hepatomegali atau mengira hepar normal sebagai hepar yang membesar. Oleh karena itu, evaluasi klinis ukuran hepar dibuat hanya untuk penilaian kasar. Selain itu, pemeriksaan ini digunakan pada tahap

selanjutnya dari proses diagnostik awal hepatomegali (penyakit parenkim, infiltrasi, lesi fokal, patologi vaskular) dan dalam menentukan apakah perubahan ini bersifat difuse (penyakit parenkim) atau terbatas (misalnya lesi fokal, hipertrofi lobus kiri pada sirosis). (Skoczylas and Pawelas, 2015).



A: MCLDome to Tip, B: MCL Max AP, C: Midline Max AP

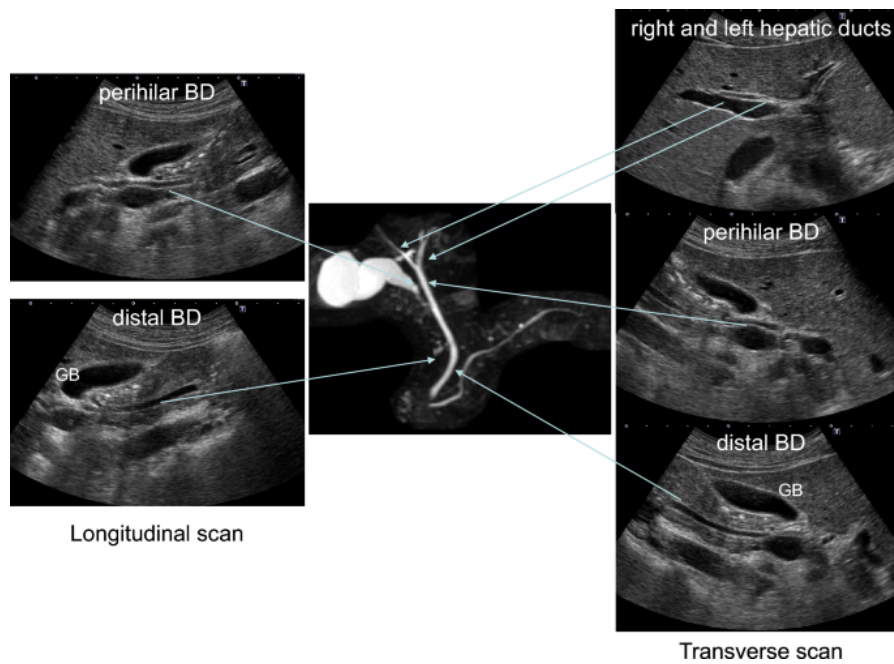
Gambar 8. Pengukuran ultrasonografi hepar di mana A = garis mid-klavikula, kubah sampai ujung hepar; B = garis mid-klavikula, anterior ke posterior pada dimensi maksimum hepar; C = garis tengah, anterior ke posterior lobus kiri hepar (Childs *et al.*, 2022).

Hepatomegali sering kali merupakan satu-satunya tanda inflamasi yang sedang berlangsung. Ukuran hepar biasanya dievaluasi berdasarkan ukuran longitudinal atau anteroposterior lobus kanan pada garis midclavikular kanan. Ukurannya tidak boleh melebihi 15 cm pada dewasa. Dalam praktiknya, ukuran hepar dibandingkan dengan kutub ginjal kanan, yang seharusnya sebanding dalam kondisi normal. (Skoczylas and Pawelas, 2015). Hepatomegali juga merupakan temuan penting dalam ultrasonografi pasien hepatitis. Hepatomegali ditemukan pada 28 (59,5%) pasien. Pada penelitian yang dilakukan oleh Girish dkk. dan Modi dkk. menemukan hepatomegali pada 76% dan 30% pasien mereka masing-masing. (Arooj, Mukhtar and Abbas, 2021b).

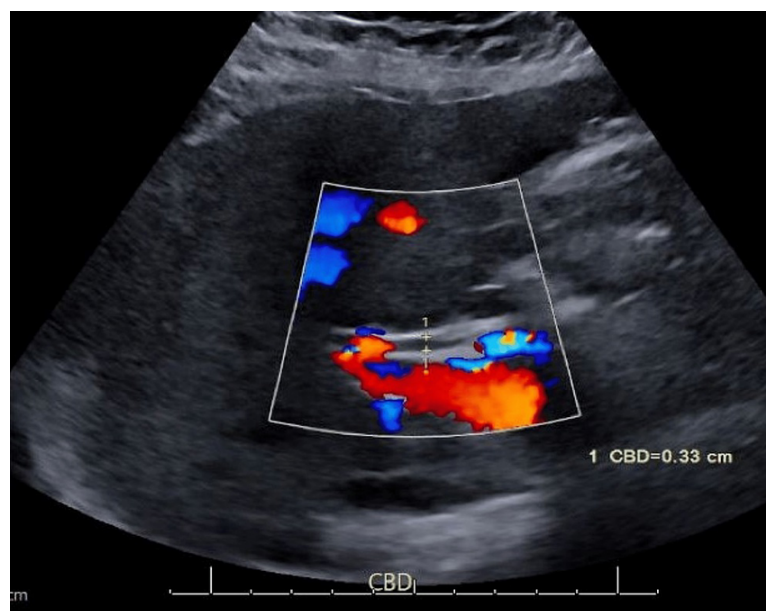
| Liver length in midclavicular line (cm) | | | |
|---|--------------------|------------|------------------|
| Age (years) | Number of patients | Mean (sd) | Limits of normal |
| 0-0.25 | 53 | 6.4 (1.0) | 4.0 – 9.0 |
| 0.25-0.5 | 40 | 7.3 (1.1) | 4.5 – 9.5 |
| 0.5-0.75 | 20 | 7.9 (0.8) | 6.0 – 10.0 |
| 1-2.5 | 18 | 8.5 (1.0) | 6.5 – 10.5 |
| 3-5 | 27 | 8.6 (1.2) | 6.5 – 11.5 |
| 5-7 | 30 | 10.0 (1.4) | 7.0 - 12.5 |
| 7-9 | 38 | 10.5 (1.1) | 7.5 – 13.0 |
| 9-11 | 30 | 10.5 (1.2) | 7.5 – 13.5 |
| 11-13 | 16 | 11.5 (1.4) | 8.5 – 14.0 |
| 13-15 | 23 | 11.8 (1.5) | 8.5 – 14.0 |
| 15-17 | 12 | 12.1 (1.2) | 9.5 – 14.5 |

Tabel 1. Panjang hepar normal pada anak-anak (Simon Robben, 2018).

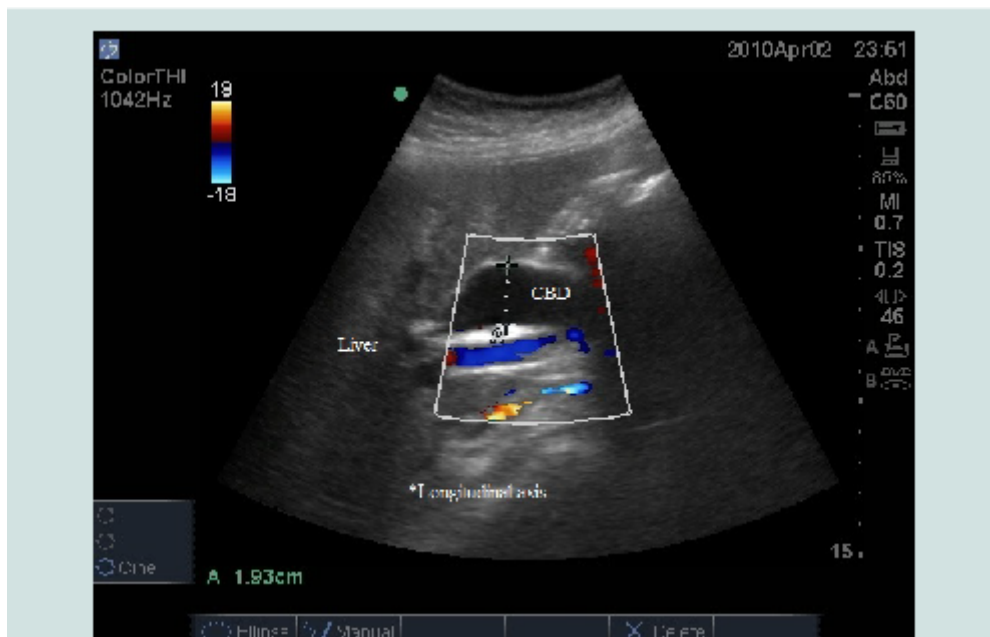
Pada diameter duktus bilier ekstrahepatik normal, diukur dengan ultrasonografi abdomen pada neonatus adalah <1 mm, bayi <2-3,5 mm, anak yang lebih besar <4 mm, remaja, dan orang dewasa <7 mm. (Son et al., 2015). Diameter duktus bilier intrahepatik dapat mencapai 2 mm atau tidak lebih dari 40% dari diameter cabang vena porta yang menyertainya. (Skoczylas and Pawełtas, 2015). Diameter normal dari duktus biliaris intrahepatik, yang diukur dengan ultrasonografi abdomen pada bayi adalah <2 mm, anak-anak yang lebih besar <3 mm, dan anak-anak berusia 12 hingga 16 tahun <4 mm. (Son et al., 2015). Kondisi dimana diameter duktus hepaticum kiri atau kanan melebihi batas normal disebut dilatasi duktus biliaris intrahepatik. Dilatasi bilier dideteksi dengan ultrasonografi dengan sensitivitas 85–95%. Dilatasi duktus bilier intrahepatik diidentifikasi dengan sensitivitas 92%, dan penyebabnya dengan akurasi 71%. Penyebab dilatasi bervariasi dan berhubungan dengan gangguan patensi. (Skoczylas and Pawełtas, 2015). Pada beberapa laporan kasus menunjukkan adanya dilatasi duktus bilier ekstrahepatik yang ditemukan pada pemeriksaan USG pasien dengan infeksi CMV. (Alibegovic et al., 2021).



Gambar 9. Bagian duktus bilier pada pemeriksaan USG dengan gambaran longitudinal dan transversal. (Okaniwa, 2025).

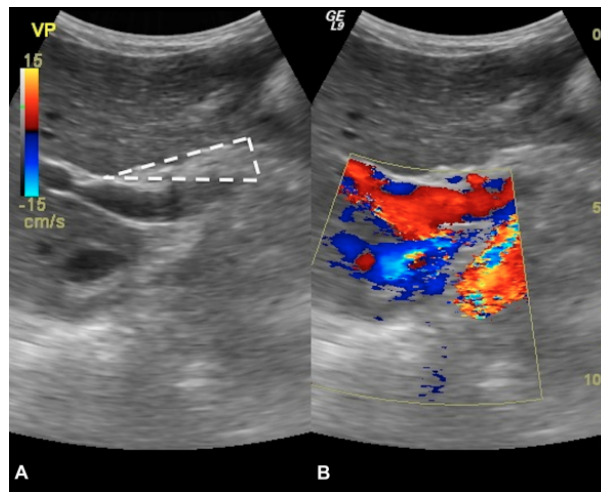


Gambar 10. Presentasi normal duktus bilier. Diameter duktus bilier normal (0,33 cm) Garis pertama yang paling dekat dengan probe akan menjadi dinding anterior duktus (Al-Handola *et al.*, 2023).



Gambar 11. Sonogram yang mengilustrasikan duktus bilier yang melebar dengan pengukuran A, pada 1,93cm (Burla *et al.*, 2015).

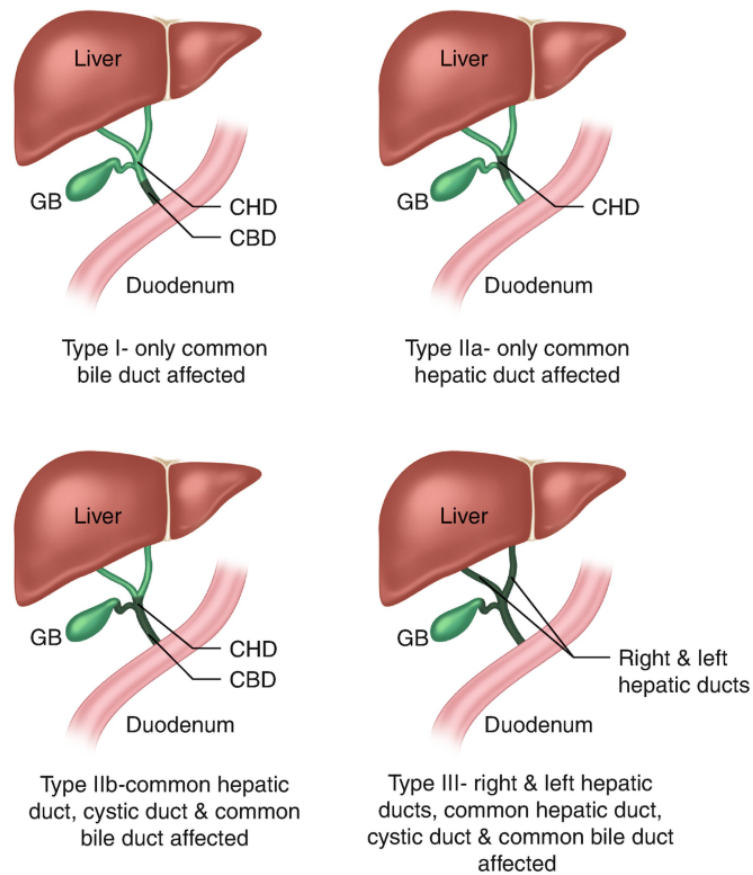
Atresia bilier ditandai dengan penyumbatan progresif pada saluran bilier ekstrahepatik dengan kemungkinan keterlibatan saluran intrahepatik juga. Telah didalilkan bahwa etiologinya multifaktorial termasuk faktor genetik, infeksi, dan toksik menyebabkan proses obstruktif progresif. Triangular cord sign, yang mewakili jaringan fibrosa dari sisa duktus bilier di porta hepatis, adalah temuan ultrasound spesifik pada atresia bilier dengan nilai prediksi positif 95%. Triangular cord sign menggambarkan bercak ekogenik berbentuk segitiga, tidak terovaskularisasi, pada porta hepatis secara melintang. Triangular cord sign dengan ketebalan minimal 4 mm di porta hepatis atau lebih dari 2 mm di dinding anterior cabang anterior vena porta kanan, sebagai akibat dari parameter ketebalan triangular cord sign yang terakhir dimodifikasi, dikaitkan dengan morfologi gallbladder yang tidak ada atau abnormal (dengan panjang hingga 1,5 cm) pada neonatus dengan penyakit kuning kolestasis, merupakan prediktor atresia bilier yang paling signifikan pada pencitraan USG. Triad atresia gallbladder, yang meliputi panjang gallbladder kurang dari 1,9 cm, kontur gallbladder yang tidak teratur, dan kurangnya echogenisitas mukosa gallbladder yang halus dengan dinding yang tidak jelas, juga dapat membantu dalam diagnosis atresia bilier. (Kristin Agustina and Pande Putu Yuli Anandasar, 2023).



Gambar 12. Sonogram transversal dekat porta hepatis. Tanda segitiga yang linear, setebal 4 mm, dan jaringan fibrosa ekogenik (batas segitiga putih) di anterior vena porta normal dekat porta hepatis. B Aliran tidak terlihat di dalam tanda segitiga pada evaluasi Doppler warna. (Di Serafino *et al.*, 2016).

Atresia bilier dibagi menjadi tiga tipe menurut klasifikasi Ohi berdasarkan keterlibatan anatomi yaitu :

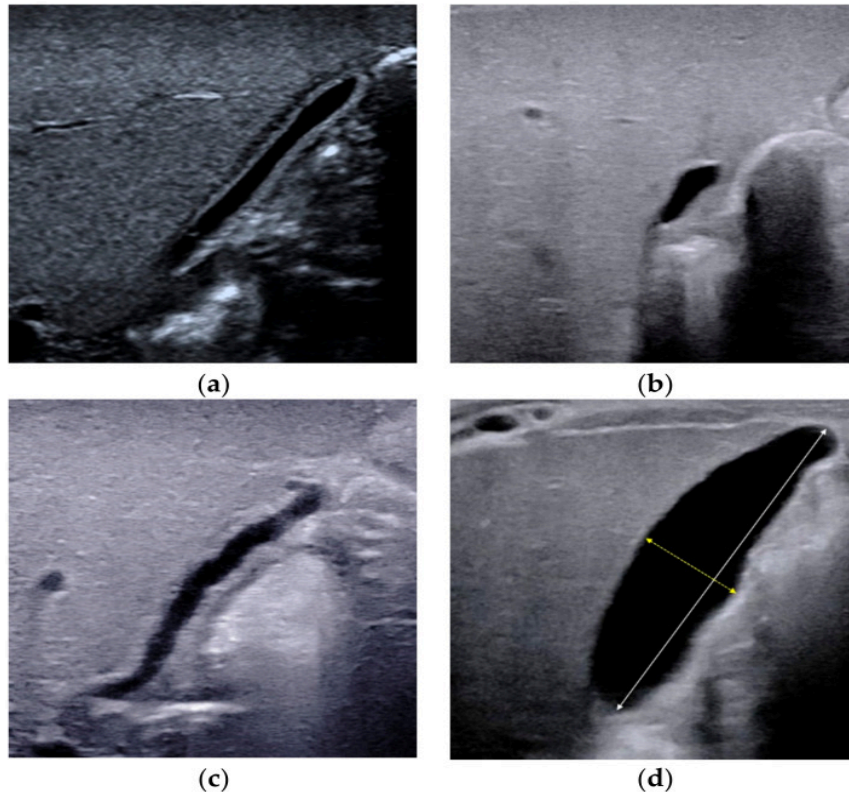
Tipe I (5%): Atresia pada saluran bilier dengan saluran hepatic yang jelas. Gallbladder dan duktus hepatic masih paten. Tipe II: Sumbatan pada duktus hepaticus komunis, dengan struktur kistik di porta hepatis. Tipe ini dibagi lagi menjadi IIa (sumbatan duktus hepaticus komunis) dan IIb (sumbatan duktus biliaris, duktus sistikus dan duktus hepaticus komunis), tanpa kelainan pada kantung empedu). Tipe III (>90%): merupakan bentuk yang paling umum dan melibatkan seluruh sistem empedu ekstrahepatik. (Mahajan and Goyal, 2023).



Gambar 13. Klasifikasi atresia bilier (Mahajan and Goyal, 2023).

Skema klasifikasi gallbladder diusulkan pada tahun 2015 untuk diagnosis atresia billier, termasuk empat jenis gallbladder: Tipe I, gallbladder displastik, di mana gallbladder tidak terdeteksi; Tipe II, gallbladder tidak terisi, di mana gallbladder terdeteksi dengan lumen yang tidak terisi lengkap dan dengan lapisan mukosa hiperekogenik yang halus dan lengkap (gambar 14a); Tipe III, gallbladder kecil, di mana gallbladder terdeteksi dengan lumen yang terisi penuh dan panjang lumen <1,5 cm (gambar 14b); Tipe IV, di mana gallbladder terdeteksi dengan lumen yang terisi penuh dan panjang lumen lebih dari 1,5 cm (gambar 14c,d). Untuk tipe IV, panjang dan lebar maksimum gallbladder diukur dari dinding bagian dalam ke dinding bagian dalam (gambar 14d), dan rasio panjang terhadap lebar dihitung. Khususnya, ketika mengukur panjang gallbladder, perlu dilakukan pengukuran segmental sesuai dengan bentuk gallbladder. Gallbladder abnormal didefinisikan sebagai tipe I, tipe III, dan tipe IV dengan rasio panjang-lebar >5,2 (gambar 14c), dan digunakan untuk memprediksi atresia bilier. Gallbladder normal

didefinisikan sebagai gallbladder tipe II dan tipe IV dengan rasio panjang-lebar $\leq 5,2$ (gambar 14d), dan digunakan untuk memprediksi non-atresia bilier. Skema klasifikasi ini menghasilkan sensitivitas 86,8% dan spesifisitas 90,3%. (Zhou and Zhou, 2021).



Gambar 14. Berbagai jenis gallbladder yang terdeteksi oleh ultrasonografi konvensional. (a) Gallbladder tipe II pada non-atresia bilier. (b) Gallbladder tipe III pada atresia bilier. (c) Gallbladder tipe IV dengan rasio panjang-lebar $>5,2$ pada atresia bilier. (d) Gallbladder tipe IV dengan rasio panjang-lebar $\leq 5,2$ pada non-atresia bilier. Panjang dan lebar lumen maksimum harus diukur dari dinding bagian dalam ke dinding bagian dalam (Zhou and Zhou, 2021).

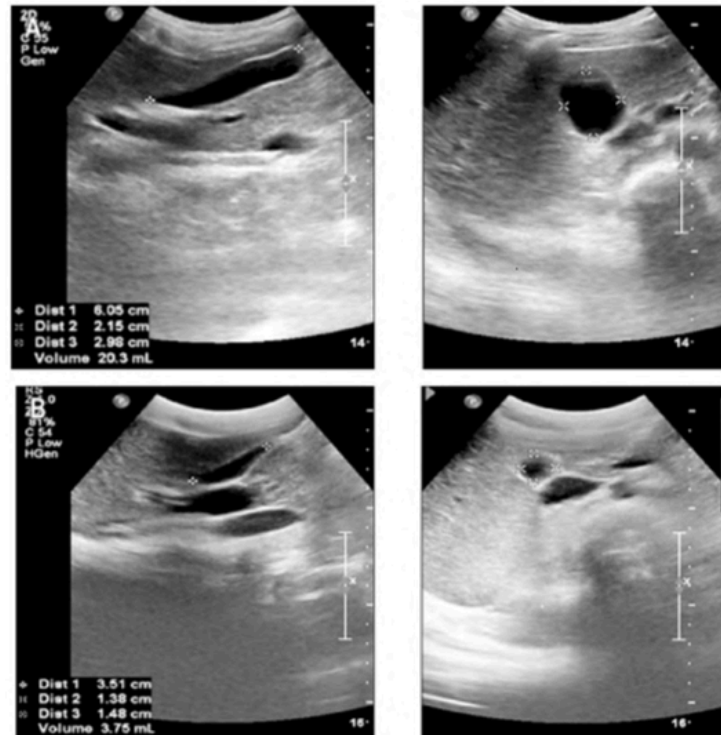
Ultrasonografi merupakan modalitas pilihan untuk menilai indeks kontraktilitas kantung empedu dengan mengukur volume gallbladder dan pasca makan. Ultrasonografi merupakan modalitas radiologis yang akurat, non-invasif, murah, mudah diperoleh, tanpa radiasi, dan dapat diulang untuk menilai indeks kontraktilitas gallbladder. (Soekersi, Santiana and Fatmawaty, 2020).

Contractility index pada gallbladder dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$CI (\%) = \frac{((Fasting \ volume \ (cm^2)) - Postprandial \ volume \ (cm^2))}{Fasting \ volume} \times 100$$

* Pengukuran volume gallbladder : (length × width × height) × 0.52

* Kontraktilitas diklasifikasikan sebagai abnormal jika kurang dari 50% (AMR M. ABDEL SAMAD, M.D., 2020).



Gambar 15. Gambaran ultrasonografi kantung empedu pada saat puasa dan setelah makan menunjukkan kontraktilitas yang normal (AMR M. ABDEL SAMAD, M.D., 2020)

USG real-time resolusi tinggi membantu membedakan penyebab obstruktif dan non-obstruktif dari penyakit ikterus pada bayi dan anak-anak, mendeteksi dua penyebab paling umum dari kolestasis neonatal. Ultrasonografi dapat membantu membedakan kolestasis intrahepatik dari ekstrahepatik dengan melihat saluran empedu yang dilatasi. Pada kolestasis intrahepatik menyebabkan masalah dalam sel-sel hepar dan saluran empedu sehingga seringkali tidak menunjukkan dilatasi pada pemeriksaan ultrasonografi, sedangkan ekstrahepatik menyebabkan obstruksi di luar hepar, yang mengakibatkan dilatasi saluran empedu yang terlihat pada ultrasonografi. (Di Serafino, Gioioso, *et al.*, 2019).

1.3 RUMUSAN MASALAH

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

Bagaimana hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*?

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menilai gambaran ultrasonografi hepatobilier (morfologi hepar, duktus bilier dan gallbladder) pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
2. Mengetahui kadar bilirubin direk pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
3. Mengetahui kadar Gamma-GT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
4. Mengetahui kadar SGOT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
5. Mengetahui kadar SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
6. Menganalisa hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Terdapat hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.

1.6 MANFAAT PENELITIAN

1.6.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah, menambah wawasan dan pengetahuan mengenai hubungan gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.

1.6.2 Manfaat Metodologis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih data ilmiah sebagai sarana referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai keterkaitan antara gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin direk, Gamma-GT, SGOT dan SGPT pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menginspirasi diadakannya penelitian lebih lanjut mengenai nilai diagnostik USG sebagai alat prediktif menilai beratnya kerusakan hepar pada pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.

1.6.3 Manfaat Aplikatif

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadikan USG hepatobilier sebagai salah satu pemeriksaan dalam menilai perubahan morfologi hepatobilier pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dan memberikan masukan bagi klinisi dalam optimalisasi penanganan lebih lanjut pasien anak dengan infeksi *Cytomegalovirus*.

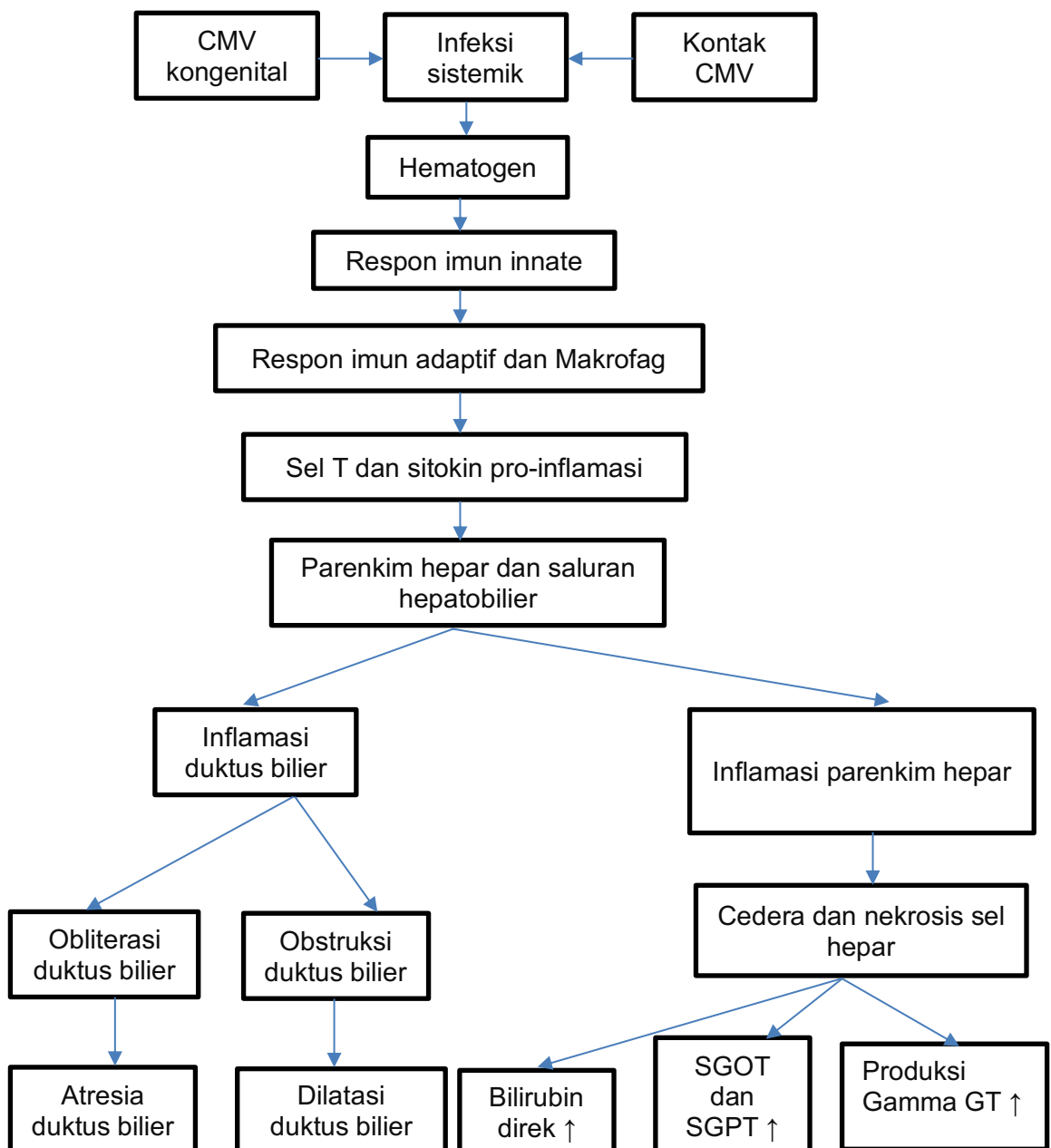
Beberapa penelitian terkait gambaran ultrasonografi hepatobilier dengan kadar bilirubin dan Gamma-GT pada pasien dengan infeksi Cytomegalovirus

| Referensi | Subjek | Metode Penelitian | Hasil |
|---------------------------|---|---|--|
| Chen Si-min, 2022. | 163 anak dengan hepatitis CMV dengan usia 5-14 tahun | Kohort Prospektif | Sensitivitas viral load DNA CMV dan Gamma-GT dalam memprediksi prognosis jangka pendek anak-anak dengan hepatitis CMV adalah 77,78% (95%CI: 57,27-90,62), 74,07% (95%CI: 53,41-88,13), dan 74,07% (95%CI: 53,41-88,13), masing-masing; Spesifisitasnya masing-masing adalah 79,41% (95%CI: 71,45-85,67), 77,21% (95%CI: 69,07-83,77), dan 90,44% (95%CI: 83,90-94,61), dan AUC masing-masing adalah 0,766 (95%CI: 0,671-0,862), 0,758 (95%CI: 0,656-0,861), dan 0,898 (95%CI: 0,835-0,962) |
| Min, Song and Jeong, 2017 | 132 anak didiagnosis dengan infeksi CMV dengan usia 1 bulan hingga 11 tahun | Retrospektif dengan menggunakan rekam medis | Kadar bilirubin total puncak dalam serum berkisar antara 0,11 hingga 21,97 mg/dL pada hepatitis CMV |

BAB II

KERANGKA PENELITIAN

2.1 KERANGKA TEORI



2.2 KERANGKA KONSEP

