

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Human cytomegalovirus (CMV) atau human herpes virus-5 (HHV-5) adalah anggota subfamili Betaherpesvirinae dari keluarga Herpesviridae, virus DNA untai ganda yang menginfeksi sebagian besar populasi dunia. Infeksi CMV dapat juga berupa infeksi didapat melalui: produk darah (transfusi, transplantasi organ), menyusui, pelepasan virus dalam keadaan kontak dekat (urin, darah, air liur), perinatal, dan transmisi seksual. Penularan CMV pada anak-anak paling sering terjadi pada anak yang berada pada tempat penitipan anak, namun juga dapat menular dari saudara kandung dan orang tua mereka (Bateman dkk., 2021; Gupta & Shorman, 2023; Kimberlin, 2002; Zheng dkk., 2019).

Sekitar 59% dari populasi yang berusia lebih dari enam tahun telah terpapar CMV, dengan peningkatan seroprevalensi populasi dengan bertambahnya usia. Infeksi dapat terjadi sebagai infeksi primer, infeksi ulang, atau reaktivasi. Di negara berkembang, sebagian besar anak terinfeksi pada usia tiga tahun, sedangkan di negara maju, seperti Amerika Serikat atau Inggris, infeksi terjadi selama masa kanak-kanak dan remaja (Demmler-Harrison, 2023). Prevalensi infeksi CMV kongenital di negara berkembang berkisar antara 6-14%. Pada tinjauan sistematis oleh Lanzieri et al. dikatakan prevalensi CMV pada bayi baru lahir sekitar 0,6-6,1%. Sedangkan infeksi CMV postnatal pada sebuah tinjauan sistematis terjadi pada 0% –34,5% (median 3,7%) (Kadambari dkk., 2020). Sedangkan di Indonesia belum ada data mengenai prevalensi infeksi CMV pada anak.

Infeksi CMV pada umumnya tidak terdeteksi pada populasi anak-anak dan orang dewasa yang sehat. Namun, beberapa kelompok berisiko tinggi seperti penerima transplantasi organ, penerima transplantasi sel, dan orang dengan *human immunodeficiency virus* (ODHIV) memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, risiko yang bisa terjadi adalah ancaman jiwa dan kehilangan fungsi penglihatan (Chiopris dkk., 2020; Rampengan, 2015).

Infeksi CMV akut pada anak-anak yang sehat hampir selalu tanpa gejala atau terbatas pada penyakit non-spesifik yang ringan. 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 imunokompeten. Reaktivasi CMV yang terjadi sesekali hampir selalu tanpa gejala tetapi memungkinkan penyebaran CMV ke orang lain, baik secara horizontal maupun vertikal. Infeksi ulang dengan jenis CMV yang lain, atau mungkin sama, juga dapat terjadi. Viremia CMV dan penyakit organ akhir sering terjadi pada anak-anak yang terinfeksi secara bawaan dan pasien yang mengalami *immunocompromized* (Alyazidi dkk., 2018; Kimberlin, 2002).

Mononukleosis pada infeksi CMV yang ditandai dengan demam berkepanjangan dan peningkatan biomarker hepatobilier, selain itu trombositopenia juga dapat menjadi penanda yang terlihat (Ishii dkk., 2019; Sharland dkk., 2011). Selain peningkatan biomarker hepatobilier dan trombositopenia, pada penelitian (Min dkk., 2017) CMV dapat menyebabkan anemia, leukositosis, dan monositosis, peningkatan SGOT dan SGPT serta hiperbilirubinemia. Sedangkan pada penelitian (Zhan dkk., 2022) bayi dengan infeksi CMV memiliki jumlah neutrofil, jumlah trombosit dan nilai hemoglobin yang lebih rendah, serta jumlah leukosit dan jumlah limfosit yang lebih tinggi (Romanelli dkk., 2008).

Infeksi CMV dapat menyebabkan rangsangan pada sistem imun dan dapat mempengaruhi produksi sitokin pro inflamasi. Infeksi CMV dapat merangsang sistem kekebalan tubuh anak untuk memproduksi sitokin interleukin (IL)-1B dan IL-6 sebagai respons terhadap virus (Chinta dkk., 2020). Pada pasien setelah transplantasi yang terinfeksi CMV, peningkatan IL-6 dapat terjadi akibat infeksi yang terjadi. Infeksi CMV meningkatkan protein dan *messenger ribonucleic acid* (mRNA) IL-6 pada sel mononuklear darah tepi. Selain itu, produk gen CMV *immediate early* (IE) 1 meningkatkan ekspresi promotor IL-6. Efek dari produk gen CMV IE1 ini bergantung pada keberadaan *specific transcription factor binding sites* pada promotor IL-6 (Geist & Dai, 1996; Iwamoto & Konicek, 1997).

Pada pasien *immunocompromised*, infeksi CMV dapat menginduksi peningkatan produksi sitokin oleh sel stroma yang distimulasi oleh lipopolisakarida (LPS). Peningkatan IL-6 pada pasien *immunocompromised* dapat terjadi mulai dari satu jam pertama infeksi (Lagneaux dkk., 1996).

Sitokin adalah molekul yang berperan dalam merespons peradangan dan infeksi, serta mengatur komunikasi antara sel-sel kekebalan tubuh. CMV dapat memicu produksi IL-6 dengan beberapa mekanisme. CMV menginfeksi sel-sel tubuh, termasuk sel-sel imun seperti makrofag dan sel dendritik. Infeksi ini dapat merangsang sel-sel ini untuk melepaskan sitokin-sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-6. Selain itu, CMV juga dapat mempengaruhi jalur sinyal imun dan merangsang sel-sel imun lainnya untuk memproduksi sitokin-sitokin ini (Müller & Di Benedetto, 2024).

Peningkatan produksi IL-6 akibat infeksi CMV dapat menyebabkan peradangan sistemik atau lokal. Peradangan ini kemudian dapat mempengaruhi fungsi neurologis dan berkontribusi pada risiko perkembangan gangguan neurologis. Namun, penting untuk diingat bahwa respons imun terhadap infeksi CMV dapat bervariasi antar individu. Beberapa anak mungkin menghasilkan respons imun yang lebih kuat dan menghasilkan kadar IL-6 yang lebih tinggi, sementara yang lain mungkin tidak menunjukkan respons yang sama. Faktor-faktor genetik dan lingkungan juga dapat memengaruhi respons imun (La Rosa & Diamond, 2012).

Infeksi CMV memiliki efek pada kelemahan dan kemampuan fungsional dan keduanya memiliki hubungan dengan kadar IL-6, karena infeksi CMV diketahui meningkatkan ekspresi dan produksi gen IL-6 pada sel mononuklear darah tepi (Kilgour dkk., 2013). Penelitian (Schmaltz dkk., 2005) menemukan bahwa subjek positif CMV dengan kadar IL-6 tinggi memiliki prevalensi kelemahan yang jauh lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki kadar IL-6 rendah. Selain itu, data dari Women's Health and Aging Studies menemukan bahwa IL-6 tampaknya memodulasi efek titer antibodi CMV terhadap kelemahan sebagai hasil (diukur dengan menggunakan kriteria Fried), meskipun efeknya tidak mencapai signifikansi secara statistik. Oleh karena itu, penelitian ini **penting** untuk dilakukan untuk

mengetahui apakah kadar IL-6 berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.

Diketahui dari penelitian (Roberts dkk., 2010), peningkatan kadar IL-6 berhubungan dengan peningkatan titer CMV. Selain itu, kadar antibodi IgG CMV yang tinggi secara signifikan berkaitan dengan mortalitas dan hubungan tersebut sebagian besar dimediasi oleh IL-6 dan faktor nekrosis tumor (Blankenberg dkk., 2001). Hal ini dapat menunjukkan hipotesis bahwa kadar IL-6 dan penilaiannya dapat menambah alat untuk menentukan prognosis pada pasien dengan infeksi CMV. Seperti yang diketahui PCR tidak selalu tersedia di semua layanan kesehatan di Indonesia.

Saat ini, belum ada yang mengevaluasi apakah kadar IL-6 dapat berhubungan dengan infeksi CMV yang terjadi dan apakah dapat menjadi indikator tingkat keparahan penyakit pada infeksi CMV. Maka dari itu penelitian ini **perlu** dilakukan untuk menilai apakah IL-6 juga dapat digunakan sebagai alat yang membantu menilai tingkat keparahan penyakit pada infeksi CMV.

Selain itu sepengetahuan penulis, penelitian hubungan kadar IL-6 dan tingkat keparahan infeksi CMV **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat faktor resiko yang mempengaruhi outcome pada infeksi sitomegalovirus pada anak?
2. Apakah ada hubungan kadar IL-6 dengan tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus pada anak?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1. Menganalisis faktor resiko terjadinya infeksi sitomegalovirus pada anak
2. Menganalisis hubungan kadar IL-6 dengan tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis faktor prediktor yang mempengaruhi tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus pada anak.
2. Membandingkan kadar IL-6 pada pasien anak dengan infeksi sitomegalovirus berdasarkan tingkat keparahan penyakit.
3. Menganalisis hubungan antara kadar IL-6 dengan tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus pada anak.
4. Membandingkan tingkat mortalitas pada pasien anak dengan infeksi sitomegalovirus berdasarkan tingkat keparahan penyakit.

1.4. Hipotesis

1. Terdapat faktor risiko tertentu yang berhubungan dengan keparahan infeksi sitomegalovirus pada anak.
2. Kadar IL-6 lebih tinggi pada anak dengan infeksi sitomegalovirus dengan infeksi berat
3. Terdapat hubungan signifikan antara kadar IL-6 dengan tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus
4. Mortalitas lebih tinggi pada anak dengan infeksi sitomegalovirus dengan infeksi berat

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Menambah pemahaman dalam bidang penyakit infeksi anak, khususnya terkait patogenesis infeksi sitomegalovirus dan peran sitokin inflamasi seperti IL-6.
2. Menjadi referensi ilmiah untuk penelitian selanjutnya mengenai biomarker inflamasi pada infeksi virus.

1.5.2. Manfaat untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis

1. Membantu klinisi dalam mengidentifikasi faktor risiko infeksi CMV pada anak sehingga dapat dilakukan pencegahan lebih dini.
2. Memberikan informasi mengenai peran IL-6 sebagai indikator keparahan penyakit yang dapat digunakan dalam penilaian prognosis dan monitoring terapi.

1.5.3. Data Penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana efek intervensi kadar IL-6 dan tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus.

BAB II

LANDASAN TEORI

2.1 Sitomegalovirus

2.1.1 Definisi Sitomegalovirus

Sitomegalovirus adalah virus yang tersebar luas, dengan manifestasi mulai dari asimtomatik hingga disfungsi organ akhir yang parah pada pasien dengan gangguan kekebalan dengan penyakit sitomegalovirus bawaan (Mozaffar dkk., 2018; Ngai dkk., 2018). Sitomegalovirus manusia adalah anggota dari keluarga virus yang dikenal sebagai herpesviruses, Herpesviridae, atau human herpesvirus-5 (HHV-5). Infeksi sitomegalovirus pada manusia umumnya berhubungan dengan kelenjar ludah. Infeksi sitomegalovirus mungkin asimtomatik pada orang sehat, tetapi dapat mengancam jiwa pada pasien dengan gangguan sistem imun. Infeksi Sitomegalovirus kongenital dapat menyebabkan morbiditas dan bahkan kematian. Setelah infeksi, sitomegalovirus seringkali tetap laten, tetapi dapat aktif kembali kapan saja (Gupta & Shorman, 2023; Kim & Lee, 2018).

Sitomegalovirus menginfeksi antara 60% hingga 70% orang dewasa di negara industri dan hampir 100% di negara berkembang. Dari semua virus herpes, sitomegalovirus memiliki jumlah gen terbesar yang didedikasikan untuk menghindari kekebalan bawaan dan adaptif pada inang. Sitomegalovirus mewakili beban seumur hidup dari pengawasan sel-T antigenik dan disfungsi kekebalan. Sitomegalovirus bawaan adalah penyebab utama ketulian, ketidakmampuan belajar, dan kecacatan intelektual (Gupta & Shorman, 2023).

2.1.2 Sifat virus Sitomegalovirus

Sitomegalovirus merupakan kelompok virus dari famili Herpesviridae. Virus ini tersebar di seluruh dunia, namun replikasinya berkembang dengan lambat. Sitomegalovirus tidak tahan terhadap pemanasan dan satu-satunya reservoir adalah manusia. Perlu kontak yang berulang-ulang dan hubungan yang erat dengan penderita untuk dapat

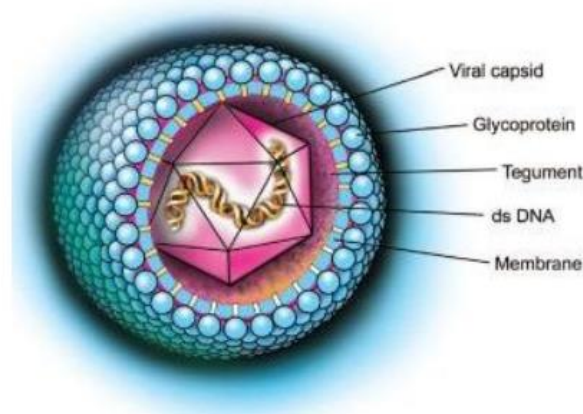
tertular virus ini. Pada orang sehat dengan kondisi imunitas yang bagus tidak mudah terinfeksi sitomegalovirus. Diperlukan perhatian khusus pada kelompok-kelompok yang rentan, yaitu ibu hamil dengan janin yang dikandungnya dan anak-anak, demikian pula pada individu yang jelas-jelas diketahui terjadi penurunan imunitas atau mendapat tranplantasi organ (Rachmawaty & Rosita, 2002).

Sitomegalovirus tersebar luas di seluruh dunia, terutama di negara berkembang dengan lingkungan yang padat penduduk dan sarana kebersihan yang kurang. Sitomegalovirus merupakan anggota kelompok dari famili herpesviridae, termasuk virus DNA untai ganda dengan ukuran genom $\pm$ 240 kbp, virus terbesar yang dapat hidup pada manusia dari kelompok virus herpes. Hanya beberapa dari banyak protein yang telah dikarakteristikkan tersandi oleh virus. Manusia merupakan satu-satunya reservoir sitomegalovirus. Virus dapat ditemukan di ludah, urin, semen, sekresi servik dan vagina, air susu ibu, air mata, feses dan darah penderita. Virus ini tidak tahan terhadap pemanasan tetapi tetap infeksiif pada suhu rendah dalam medium yang dibubuhi 35% sorbitol. Siklus hidup (replikasi) sitomegalovirus relatif lambat dibanding virus herpes lainnya. Pada kultur jaringan sitomegalovirus berkembang lebih lambat daripada virus Herpes simplex dan virus Varicella zoster, dan perlu beberapa minggu untuk dapat tumbuh merata. Kelambanan siklus hidup ini selaras dengan lambannya produksi protein yang diketahui terlibat dalam replikasi DNA virus. Pada penelitian bedah mayat menunjukkan kelenjar liur dan usus merupakan tempat infeksi laten (Rachmawaty & Rosita, 2002).

2.1.3 Etiologi

Sitomegalovirus adalah anggota terbesar dari keluarga herpes viridae (HHV-5), dan manusia adalah reservoir utamanya. Virus ini menyebar dalam cairan tubuh seperti air liur, urin, ASI, air mani, dan darah. Perubahan hormon yang terkait dengan kehamilan dan menyusui dapat merangsang reaktivasi sitomegalovirus. Infeksi primer dikaitkan dengan risiko terbesar penularan transplasenta (30 hingga 35%), dibandingkan dengan 1,1 hingga 1,7% untuk infeksi non-primer.

Sitomegalovirus kongenital (CMV_k) biasanya disebabkan oleh infeksi ibu non-primer (Akpan & Pillarisetty, 2022). Infeksi CMV_k adalah infeksi virus bawaan yang paling umum dan merupakan penyebab utama gangguan pendengaran sensorineural (SNHL) non genetik dan penyebab penting gangguan perkembangan saraf (Chiopris dkk., 2020).



Gambar 2.1. Struktur Human Sitomegalovirus (Pratama, 2018).

Faktor risiko penting untuk infeksi primer selama kehamilan adalah kontak yang terlalu lama dengan anak kecil. Anak-anak yang terinfeksi sitomegalovirus di bawah usia 2 tahun mengeluarkan virus dalam urin dan air liur mereka selama sekitar 24 bulan. Pelepasan sitomegalovirus dalam urin dan sekresi serviks meningkat seiring dengan kemajuan kehamilan. Dengan demikian, penularan penyakit lebih mungkin terjadi pada tahap kehamilan yang lebih lanjut (58 hingga 78% pada trimester ketiga dibandingkan dengan 30 hingga 45% pada trimester pertama). Namun, gejala sisa jangka panjang cenderung tidak terjadi jika janin terinfeksi pada akhir kehamilan (24 hingga 26% jika terinfeksi pada trimester pertama, dan 2,5 hingga 6% jika terinfeksi setelah 20 minggu) (Akpan & Pillarisetty, 2022).

Pelepasan virus dan penularan juga dapat terjadi pada keadaan kontak dekat, yaitu melalui urin, darah, air liur pendetita. Pada penitipan anak sering terjadi penularan dari anak yang asimtomatik kepada orang dewasa atau anak lain disekitarnya. Penularan dapat melalui air liur atau urin yang mengkontaminasi mainan atau peralatan makan saat di penitipan anak (Bateman dkk., 2021; Zheng dkk., 2019).

2.1.4 Epidemiologi

Sitomegalovirus adalah virus umum yang menginfeksi orang dari segala usia. Sekitar 59% dari populasi yang berusia lebih dari enam tahun telah terpapar sitomegalovirus, dengan peningkatan seroprevalensi populasi dengan bertambahnya usia. Infeksi dapat terjadi sebagai infeksi primer, infeksi ulang, atau reaktivasi. Di negara berkembang, sebagian besar anak terinfeksi pada usia tiga tahun, sedangkan di negara maju, seperti Amerika Serikat atau Inggris, infeksi terjadi selama masa kanak-kanak dan remaja. Di Amerika Serikat, hampir 1 dari 3 anak sudah terinfeksi sitomegalovirus pada usia 5 tahun (CDC, 2024; Demmler-Harrison, 2023).

Sitomegalovirus adalah penyebab utama infeksi bawaan di seluruh dunia, terjadi pada 0,2%-6,1% kelahiran hidup. Prevalensi infeksi sitomegalovirus kongenital di negara berkembang berkisar antara 6-14%. Pada sebuah tinjauan sistematis (Lanzieri dkk., 2014) dikatakan prevalensi sitomegalovirus pada bayi baru lahir sekitar 0,6-6,1%. Sedangkan infeksi sitomegalovirus postnatal pada sebuah tinjauan sistematis terjadi pada 0% – 34,5% (median 3,7%) (Kadambari dkk., 2020). Sedangkan di Indonesia belum ada data mengenai prevalensi infeksi sitomegalovirus pada anak. Pada penelitian di Jakarta (Putri dkk., 2019) menunjukkan prevalensi infeksi sitomegalovirus kongenital pada bayi baru lahir (BBL) adalah 5,8%, dan 67% dari jumlah tersebut membutuhkan intervensi medis. Pada sebuah tinjauan sistematis, menunjukkan prevalensi infeksi sitomegalovirus anak di tempat penitipan anak sekitar 32% dan faktor resiko anak di penitipan untuk mengalami infeksi sitomegalovirus sebesar 2,69 kali dibandingkan dengan anak yang tidak berada di penitipan anak (Kabani & Ross, 2020; Zheng dkk., 2019).

Infeksi sitomegalovirus ditentukan oleh *polymerase chain reaction* (PCR) positif atau dengan deteksi sitomegalovirus antigen atau antibodi dalam serum. Penyakit sitomegalovirus adalah kondisi klinis di mana infeksi sitomegalovirus disertai dengan gejala klinis spesifik yang meliputi, namun tidak terbatas pada demam, pembengkakan kelenjar getah

bening, dan hepatosplenomegali (Rahier dkk., 2014; Yerushalmy-Feler dkk., 2018). Prevalen infeksi sitomegalovirus dan penyakit yang menyertai *inflammatory bowel disease* (IBD) tidak jelas. Dalam satu tinjauan sistematis, tingkat prevalensi sangat bervariasi, tergantung pada definisi yang digunakan untuk infeksi dan penyakit sitomegalovirus (Römkens, 2016).

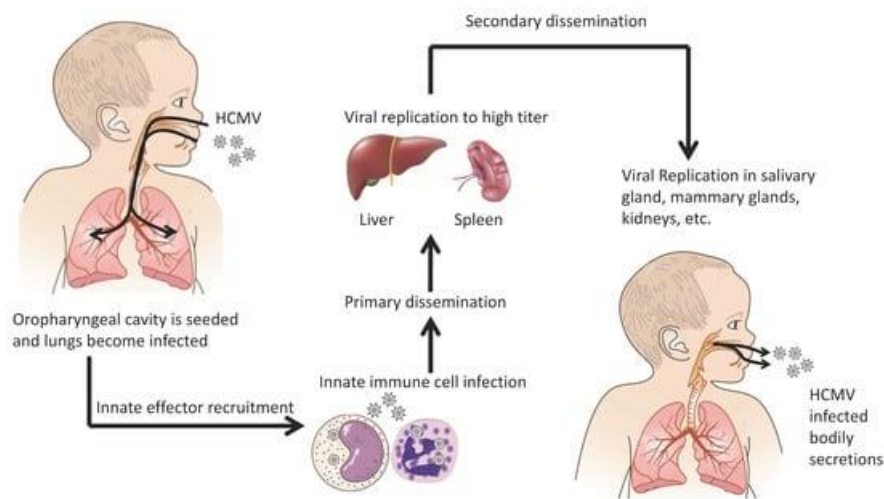
Secara umum, penyakit sitomegalovirus lebih sering terjadi pada kolitis ulserativa daripada penyakit Crohn. Prevalensi reaktivasi sitomegalovirus pada pasien IBD berkisar antara 1,5 hingga 4,5% pada sampel campuran pasien kolitis ulserativa dan penyakit Crohn (Lanzieri et al, 2017) , sedangkan pada sampel terbatas 22,7% pada pasien kolitis ulserativa, dan 33,6% pada pasien kolitis ulserativa selama episode kolitis parah akut. Tingkat prevalensi tertinggi dilaporkan ketika mendefinisikan infeksi sitomegalovirus dengan PCR serum positif dan mendiagnosis penyakit usus sitomegalovirus dengan PCR jaringan yang menunjukkan > 10 eksemplar/mg jaringan (Akpan & Pillarisetty, 2022).

2.1.5 Patofisiologi

Infeksi sitomegalovirus dimulai dengan interaksi antara virus dengan reseptor di permukaan sel yang diikuti dengan penetrasi dan maturasi. Interaksi dan penetrasi dapat terjadi baik pada sel yang memungkinkan ataupun tidak memungkinkan sitomegalovirus tumbuh. Hal ini menunjukkan bahwa reseptor untuk sitomegalovirus terdapat pada berbagai sel, dengan demikian sel spesifik untuk sitomegalovirus lebih ditentukan oleh hal-hal setelah penetrasi. Sel yang terinfeksi akan berubah ukuran 2 sampai 4 lebih besar daripada sel di sekitarnya dan seringkali berisi inklusi intranuklear berukuran 8-10 U yang terletak agak ke tepi, dikelilingi daerah halo yang terang sehingga tampak seperti "mata burung hantu". Inklusi granuler yang lebih kecil kadang terlihat. Sel yang membesar tersebut dinamakan sel sitomegalik, dapat ditemukan di berbagai organ termasuk kelenjar air liur, paru, hati, ginjal, pankreas, kelenjar adrenal dan saraf pusat. Respon peradangan seluler terhadap infeksi ini terdiri atas sel plasma, limfosit, makrofag dan monosit. Reaksi

granulomatosa sering kali dijumpai terutama dalam hati. Sedangkan kompleks imun didapati pada bayi yang terinfeksi. Anak yang terinfeksi sitomegalovirus dapat menularkan virus melalui urin dan saliva selama bertahun-tahun. Produksi antibodi dan respon limfosit T yang kurang dihubungkan dengan beratnya penyakit (Rachmawaty & Rosita, 2002).

Setelah sitomegalovirus ditularkan, dan infeksi primer hilang (infeksi laten), virus tetap tidak aktif di dalam sel mieloid. Replikasi dan reaktivasi penting terkandung terutama oleh imunitas sel T sitotoksik. Namun, ketika reaktivasi terjadi, virion dilepaskan ke dalam aliran darah dan cairan tubuh lainnya, yang menyebabkan adanya gejala, terutama pada pasien yang mengalami gangguan kekebalan (Gambar 2.2) (Gupta & Shorman, 2023; Jackson & Sparer, 2018).



Gambar 2.2. Gambaran umum penyebaran human sitomegalovirus (HCMV) (J. W. Jackson & Sparer, 2018).

Cytomegalovirus didapat dari paparan terhadap liur, air mata, urin, feses, air susu, semen dan sekret tubuh lain dari individu terinfeksi. Infeksi primer sitomegalovirus pada individu imunokompeten biasanya tidak bergejala atau hanya ditandai dengan demam self-limited yang disertai limfadenopati umum sehingga gejalanya mirip dengan mononukleosis infeksius. Infeksi primer sitomegalovirus merangsang timbulnya imunitas humoral dan selular. Immunoglobulin M anti sitomegalovirus disekresi saat awal infeksi sitomegalovirus sehingga merupakan tanda infeksi baru/akut/aktif. Beberapa minggu kemudian, IgG sitomegalovirus

mulai diproduksi dan dapat ditemukan sepanjang hidup. Kontrol infeksi sitomegalovirus memerlukan peran *cluster of differentiation* (CD)-4 dan CD8 spesifik sehingga supresi jumlah dan fungsi kedua sel tersebut dapat mengakibatkan reaktivasi sitomegalovirus. Infeksi primer sitomegalovirus menghasilkan infeksi laten sitomegalovirus. Virus sitomegalovirus dapat tersimpan dalam bentuk laten di berbagai sel tubuh, di antaranya makrofag, sel mononuklear, neutrofil, sel polimorfonuklear, epitel, endotel, fibroblast, sel neuron, dan sel parenkim. Sebaran jaringan sel tersebut dapat ditemukan di sumsum tulang, ginjal, hati, saluran cerna, paru, dan otak. Sel yang mengalami infeksi laten sitomegalovirus merupakan sumber reaktivasi virus. Reaktivasi ini dapat terjadi secara intermiten sepanjang hidup. Pada individu imunokompeten, reaktivasi ini dapat memicu memori imun yang secara efektif dapat mengontrol replikasi virus sehingga tidak menimbulkan gejala klinis. Pada kondisi imunitas yang rendah, seperti pasien transplan, kondisi dapat menyebabkan penyakit sitomegalovirus berat karena ketidakmampuan sistem imun untuk mengontrol replikasi virus sehingga terjadi manifestasi sistemik dan penyakit invasif jaringan (Rawlinson dkk., 2017).

Saluran pencernaan, terutama usus besar, kemudian kerongkongan, adalah tempat umum infeksi sitomegalovirus. Peran sitomegalovirus pada pasien dengan penyakit radang usus masih menjadi topik perdebatan; apakah reaktivasi sitomegalovirus bertanggung jawab atas eksaserbasi penyakit pada pasien dengan penyakit radang usus, atau reaktivasi merupakan konsekuensi dari penyakit atau pengobatan, dan kemungkinan bahwa sitomegalovirus bertindak sebagai pengamat yang tidak bersalah (Park dkk., 2017). Selain peradangan yang disebabkan oleh penyakit radang usus, penelitian telah menunjukkan bahwa immunosupresi, karena kortikosteroid sistemik dosis tinggi, dikaitkan dengan kolitis sitomegalovirus pada pasien dengan kolitis ulserativa aktif. Imunomodulator lain yang digunakan dalam pengobatan kolitis ulserativa, seperti thiopurin dan metotreksat tetapi bukan agen anti-TNF, terkait dengan sitomegalovirus pada pasien dengan kolitis ulserativa (Shukla

dkk., 2017). Pasien setelah transplantasi sel punca alogenik berisiko terkena infeksi sitomegalovirus atau reaktivasi. Namun, penting untuk membedakan antara penyakit graft-versus-host gastrointestinal (GVHD) dan kolitis sitomegalovirus pada pasien ini. Viremia sitomegalovirus pada pasien ini menyesatkan, dan biopsi mukosa kolon dan pemeriksaan histologis sangat penting untuk mencapai diagnosis yang akurat (Azer & Limaem, 2023).

2.1.6 Manifestasi Klinis

Gejala klinis sitomegalovirus diantaranya suspek sepsis, gangguan pendengaran, hepatitis, jaundice, kecil masa kehamilan, gangguan penglihatan, lahir preterm, rash, microcephaly, trombositopenia, kalsifikasi cerebral (Azer & Limaem, 2023).

Infeksi sitomegalovirus bisa terjadi akibat bawaan atau kongenital, transmisi perinatal maupun akibat transfusi darah dan transplantasi jaringan. Pada bayi dengan infeksi sitomegalovirus kongenital dapat ditemukan *cytomegalic inclusion disease* (CID) yang memiliki tanda dan gejala klinis berupa hiperbilirubinemia, ptekie atau purpura, hepatosplenomegali, infeksi saluran nafas dan variasi dari kelainan-kelainan ekstraserebral dan okuloserebral. Pada beberapa jurnal kesehatan juga menyebutkan korioretinitis, microcephaly, *intra uterine growth retardation* (IUGR) sebagai bagian dari CID. Sedangkan pada keadaan lanjut seringkali ditemukan sequel yang merupakan manifestasi infeksi sitomegalovirus. Sequel yang paling banyak dijumpai yakni abnormalitas perkembangan berupa SNHL keadaan ini banyak ditemukan terutama pada infeksi sitomegalovirus asimtomatik (Parmigiani dkk., 2003).

Gejala infeksi sitomegalovirus akibat transmisi perinatal prematuritas, hepatosplenomegali, neutropenia, limfositosis dan trombositopenia. Infeksi sitomegalovirus juga dapat terjadi akibat transfusi darah, transplantasi jaringan, dan individu dengan immunocompromised. Pada keadaan diatas manifestasi yang ditimbulkan lebih ringan daripada infeksi sitomegalovirus kongenital yang didapat in

utero. Gejala yang ditimbulkan, yaitu hepatitis, trombositopenia, anemia hemolitik dan pneumonia (Ljungman, 2004; Parmigiani dkk., 2003).

Tabel 2.1 Manifestasi Klinis Infeksi berdasarkan sistem organ (Ismael & dkk, 2016).

Sistem	Klinis
Kulit	Petekie Purpura Ikterus
Hepatobilier	Bilirubin direk Peningkatan enzim transaminase Hepatosplenomegali
Hematopoetik	Trombositopenia Anemia Splenomegali
SSP	Mikrosefali Kalsifikasi intrakranial Letargi Kejang
Auditori	<i>Sensory neural hearing loss</i>
Visual	Korioretinitis

Tabel 2.2 Manifestasi Klinis berdasarkan hasil pemeriksaan (Pratama, 2018).

Pemeriksaan fisik	
Hidrops foetalis	Korioretinitis
Premature	Microcephaly
Intrauterine growth restriction	Lethargy
Jaundice	Gangguan intake
Hepatosplenomegali	Hipotoni
Petechiae	Kejang
Purpura	Hernia inguinalis (laki-laki)
Blueberry muffin spots	
Pemeriksaan laboratorium	
Anemia	Hiperbilirubinemia
Trombositopenia	Peningkatan kadar protein pada cairan serebrospinal (CSS)
Peningkatan enzim hati	
Pemeriksaan Klinis	
Foto thorax: pneumonia	Neuroimaging: - Kalsifikasi (periventrikular, thalamus, kortikal) - Ventrikulomegali - Dysplasia kortikal
Gangguan pendengaran	

Infeksi sitomegalovirus pada anak sangat banyak dijumpai di hampir seluruh dunia, baik di negara-negara kaya maupun miskin. Infeksi sitomegalovirus dapat dibedakan menjadi 3 jenis, yaitu infeksi primer,

reinfeksi, dan reaktivasi. Infeksi sitomegalovirus disebut primer apabila infeksi oleh virus tersebut terjadi untuk pertama kali, reinfeksi apabila terjadi lagi infeksi oleh virus tersebut, reaktivasi apabila virus laten bersifat aktif lagi. Infeksi primer pada seseorang biasanya akan memberi gambaran klinis yang lebih berat dan lebih nyata viremianya, dibandingkan keadaan infeksi lainnya. Masalah utama adalah bagaimana menentukan keadaan viremia yang menggambarkan adanya infeksi sitomegalovirus yang sedang berlangsung untuk mendapatkan penanganan yang sesuai sesegera mungkin, oleh karena infeksi sitomegalovirus pada orang normal biasanya tidak menunjukkan gejala klinis yang berarti dan sering kali sulit dibedakan dengan infeksi virus lainnya (Yunie dkk., 2002).

Sekitar 30% dari bayi baru lahir yang terinfeksi menunjukkan gejala penyakit (termasuk manifestasi paling parah dari penyakit inklusi sitomegali dan keterbelakangan mental) dan 18% mengalami gejala sisa jangka panjang seperti gangguan pendengaran. Anak-anak yang tertular pada trimester pertama kehamilan meningkatkan risiko komplikasi. Infeksi pada trimester berapapun dapat menghasilkan penyakit yang bergejala. Manifestasi klinis yang sering tampak pada pasien dengan infeksi sitomegalovirus kongenital adalah kehilangan pendengaran neurosensori, mikrosefali, gangguan motorik, korioretinitis, gangguan pada gigi, hepatomegali, splenomegali, jaundice, petechiae, korioretinitis, strabismus, dan atrofi optik (Lucyana dkk., 2017; Rachmawaty & Rosita, 2002).

Infeksi sitomegalovirus pada masa kanak-kanak sangat berbeda dengan infeksi pada periode perinatal (dalam waktu satu bulan setelah lahir) atau pada anak usia dini (dalam waktu lima tahun setelah lahir). Sebagian besar infeksi perinatal tidak menunjukkan gejala, meskipun 10% bayi menunjukkan gejala yang berkembang menjadi ensefalitis, hepatitis dan infeksi serupa dibandingkan orang dewasa dengan sistem kekebalan yang lemah. Hingga 60% anak-anak terinfeksi pada usia satu tahun. Infeksi pada anak yang lebih besar sering terjadi tetapi biasanya tanpa

gejala dan dominan hasil dari kontak dengan anak-anak lain di keluarga atau penitipan anak (Lucyana dkk., 2017).

Manifestasi klinis infeksi sitomegalovirus mencerminkan tingkat replikasi virus dan keterlibatan organ akhir. Manifestasi infeksi sitomegalovirus invasif paling sering diidentifikasi dengan sindrom yang dapat dikaitkan dengan infeksi primer yang didefinisikan sebagai infeksi pada individu yang tidak memiliki kekebalan terhadap virus. Infeksi sitomegalovirus kronis yang dikaitkan dengan sindrom penyakit hampir selalu memiliki manifestasi bersamaan dengan penyebab penyakit primernya, sehingga mengacaukan peran sitomegalovirus dalam proses penyakit primer dan kontribusinya terhadap sindrom klinis pada pasien tersebut (Britt, 2019).

Pada host normal, sebagian besar pasien dengan infeksi sitomegalovirus akut, tidak ada gejala atau temuan klinis yang spesifik. Pada pasien dengan infeksi sitomegalovirus akut yang bergejala, temuan klinis paling sering menyerupai sindrom mirip mononukleosis, disertai kelelahan dan kadang-kadang adenopati serviks. Telah dilaporkan bahwa hingga 20% mononukleosis negatif antibodi heterofil dapat dikaitkan dengan sitomegalovirus. Temuan laboratorium dapat berupa peningkatan ringan transaminase hati dan penurunan jumlah trombosit (Britt, 2019).

Tabel 2.3 Presentasi klinis pada infeksi Cyomegalovirus primer (pertama) atau sekunder (reaktivasi) (Britt, 2019).

Host normal	Gejala (asimtomatik 70%)	Gejala klinis • Demam • Sindrom mononukleus sulit dibedakan dengan demam glandular • Meningoensepalitis, hepatitis, pankreatitis jarang terjadi
Immuno-compromised	Sering simtomatik	Akut • Sindrom sitomegalovirus akut dengan demam + malaise + myalgia + leukopenia + trombositopenia • Korioretinitis akut, ensefalitis, hepatitis, miokarditis (jarang), pankreatitis, pneumonitis Kronis • Aterosklerosis yang dipercepat secara kronis (transplantasi jantung), hepatitis (transplantasi

hati), bronchiolitis obliterans (paru-paru transplantasi), infeksi bakteri (khususnya <i>Staphylococcus</i> dan <i>streptokokus</i>), infeksi jamur (khususnya <i>aspergillosis</i>)
• Penolakan organ • Penyakit graft versus host

Gambaran klinis infeksi sitomegalovirus pada pasien dengan *immunocompromised* seringkali mencerminkan besarnya defisiensi imun. Penjamu dengan sistem imun yang sangat lemah seperti penerima *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT) dapat menunjukkan infeksi yang menyebar dan manifestasi klinis yang mencerminkan penyakit pada berbagai sistem organ, termasuk hati, paru-paru, saluran pencernaan, dan, yang lebih jarang, SSP. Penyakit yang mengancam organ dan jiwa tidak jarang terjadi. Pada pasien dengan imunokompromais rendah seperti sebagian besar penerima *solid organ transplant* (SOT), infeksi sitomegalovirus dapat muncul dengan gejala demam, kelainan hematologi termasuk leukopenia dan trombositopenia, serta disfungsi hepatoseluler ringan. Berbeda dengan penerima SOT ginjal dan hati, penerima transplantasi jantung-paru dan paru-paru berisiko tinggi mengalami manifestasi infeksi sitomegalovirus yang parah, mungkin karena organ yang ditransplantasikan merupakan tempat replikasi virus, penyakit, dan disfungsi yang mengancam jiwa (Britt, 2019).

Berdasarkan gejala klinisnya saat lahir, sitomegalovirus kongenital dapat dibedakan menjadi simtomatik (dengan gejala) dan asimtomatik (tanpa gejala). Pada sitomegalovirus kongenital asimtomatik, sitomegalovirus terdeteksi dalam cairan tubuh manapun pada 3 minggu pertama kehidupan, namun tidak menunjukkan gejala klinis dan pada pemeriksaan laboratorium maupun radiologi didapatkan hasil yang normal. Namun terkadang pasien dengan sitomegalovirus kongenital tanpa gejala juga dapat mengalami gangguan *neurodevelopmental*, seperti keterambatan kognitif, bahasa atau motorik. Sedangkan pada sitomegalovirus kongenital simtomatik dapat terjadi *jaundice* (62%), *petechiae* (58%), dan hepatosplenomegali (50%) (Manicklal dkk., 2013;

Mussi-Pinhata & Yamamoto, 2020; Novelli dkk., 2022; Pratama, 2018; Yamamoto dkk., 2020). Berdasarkan manifestasi klinisnya, sitomegalovirus kongenital juga dapat dikategorikan menjadi ringan, sedang atau berat, dengan penilaian pada manifestasi seperti: trombositopenia, *petechiae*, hepatomegali, splenomegali, hepatitis neonatal, dan keterlibatan neurologis dengan atau tanpa mikrosefali (Mussi-Pinhata & Yamamoto, 2020; Yamamoto dkk., 2020).

2.1.7 Diagnosis

Pada individu yang imunokompeten, diagnosis infeksi sitomegalovirus memerlukan bukti adanya infeksi primer. Reaktivitas serologis terhadap sitomegalovirus berlangsung seumur hidup setelah infeksi primer; oleh karena itu adanya antibodi imunoglobulin G (IgG) terhadap sitomegalovirus tidak memberikan bukti adanya infeksi akut. Selain itu, reaktivitas IgM terhadap sitomegalovirus dapat dideteksi dalam jangka waktu lama setelah infeksi akut dan tidak dapat digunakan untuk memperkirakan durasi infeksi secara andal. Pada pasien imunokompeten, adanya serokonversi IgG spesifik sitomegalovirus atau adanya antibodi IgM spesifik sitomegalovirus menunjukkan bukti adanya infeksi sitomegalovirus yang baru didapat. Reaktivitas antibodi anti-CMV IgM dapat bertahan selama berbulan-bulan tergantung pada sensitivitas pengujian tertentu, sehingga membatasi penggunaan deteksi IgM untuk menentukan waktu perolehan sitomegalovirus secara tepat. Penggunaan tes aviditas IgG di mana antibodi pengikat spesifik sitomegalovirus dielusi dengan peningkatan konsentrasi agen chaotropic seperti urea dapat digunakan untuk memperkirakan durasi infeksi (Britt, 2019).

Diagnosis pasien infeksi sitomegalovirus ditegakkan dengan metode pemeriksaan virus langsung (antigen, asam nukleat, kultur sel) sebagai baku emas. Pemeriksaan virus langsung ini hanya dapat dikerjakan di sejumlah terbatas laboratorium. Selain itu dapat juga digunakan metode tidak langsung, yaitu pemeriksaan serologi dengan mengukur kadar IgG dan IgM yang dapat dikerjakan di lebih banyak laboratorium. Pemeriksaan

serologi ini untuk mengetahui respon imun tubuh terhadap infeksi sitomegalovirus. Fluktuasi imunoglobulin sering tinggi pada individu sehat tanpa sakit oleh sitomegalovirus, sehingga interpretasi hasil titer antibody sangat sulit untuk mengambil kesimpulan (Yunie dkk., 2002).

Baku emas diagnosis infeksi sitomegalovirus kongenital adalah isolasi virus atau kultur virus pada usia 3 minggu pertama setelah lahir. Spesimen dapat diambil dari urin, saliva, cairan servikovaginal, cairan amnion, darah, dan cairan serebrospinal (CSS). Namun, pada bayi, virus lebih banyak terdapat pada urin dan saliva. Sehingga pada pemeriksaan untuk diagnosis sitomegalovirus kongenital lebih sering menggunakan spesimen urin dan saliva. Spesimen lain yang juga sering digunakan untuk diagnosis pada bayi adalah *dried-blood-spot* (DBS), namun beberapa berpendapat bahwa DBS memiliki sensitivitas yang rendah untuk diagnosis (Chiopris dkk., 2020; Pratama, 2018; Soedarmo dkk., 2015).

Pemeriksaan penunjang lain yang sering dilakukan seperti pemeriksaan serologi, PCR, antigenemia atau sidik DNA (*DNA probe*). Dalam melakukan pemeriksaan, harus diperhatikan bahwa pengambilan spesimen saliva di ruang persalinan dapat meningkatkan positif palsu akibat dari cairan servikovaginal. Sehingga spesimen saliva harus diperoleh paling tidak 1 jam setelah bayi disusui. Untuk diagnosis, PCR lebih superior dibandingkan dengan kultur virus, sedangkan spesimen urin lebih superior dibanding saliva. Pemeriksaan PCR dari spesimen urin dan saliva memiliki sensitivitas 89% dan spesifisitas 96%. Pada penelitian Warrant et al. PCR memiliki sensitifitas 89,2% dan spesifisitas 95,8%. Diagnosis sebaiknya dilakukan < 3 minggu setelah lahir, karena jika lebih dapat menjadi rancu apakah infeksi memang sitomegalovirus kongenital atau didapat setelah lahir (Dietrich & Schieffelin, 2019; Pratama, 2018; Rampengan, 2015; Soedarmo dkk., 2015).

Indikasi skrining sitomegalovirus pada bayi baru lahir: (Gantt dkk., 2017)

- Dicurigai atau terbukti adanya infeksi sitomegalovirus primer pada ibu selama kehamilan

- Temuan USG janin konsisten dengan infeksi sitomegalovirus in utero
- Retardasi pertumbuhan intrauterin
- Hidrops janin
- Kelainan otak, termasuk kalsifikasi atau ventikulomegali
- Hepatomegali, splenomegali atau kalsifikasi visceral
- Usus hiperekogenik
- Pembesaran plasenta
- Infeksi HIV pada ibu
- Infeksi sitomegalovirus plasenta ditemukan pada pemeriksaan patologis
- Gejala kemungkinan penyakit sitomegalovirus pada bayi baru lahir
- Kecil untuk usia kehamilan
- Kejang, mikrosefali, atrofi kortikal, kalsifikasi intrakranial, ventikulomegali, kista periventrikular, vaskulopati lenticulostriate, otak kecil
- hipoplasia, polimikrogiria, atau lissencephaly
- Kelesuan, hipotonia, atau pola makan yang buruk
- Trombositopenia
- Petechiae atau purpura
- Penyakit kuning saat lahir
- Hiperbilirubinemia terkonjugasi atau hepatitis
- Hepatomegali atau splenomegali
- radang paru-paru
- Korioretinitis, jaringan parut retina atau atrofi optik
- Pemeriksaan pendengaran gagal atau SNHL terbukti
- Imunodefisiensi primer, termasuk skrining positif untuk SCID

2.1.8 Tingkat Keparahan Gejala pada Infeksi Sitomegalovirus

Infeksi sitomegalovirus yang berat didefinisikan sebagai semua infeksi sitomegalovirus yang membuat pasien dirawat di rumah sakit dan/atau infeksi tersebut dianggap sebagai tingkat yang mengancam jiwa. Berbagai jenis infeksi sitomegalovirus dikelompokkan berdasarkan sistem atau bagian tubuh yang terkena, yaitu infeksi pada: saluran pencernaan, sistem saraf pusat, paru-paru; mata, atau kulit. Selain itu, kategori infeksi

sitomegalovirus yang dikategorikan sebagai berat yaitu termasuk infeksi sitomegalovirus yang menyebabkan trombosis vaskular, penurunan berat badan lebih dari 10 kg, ruam vaskulitis, ulkus perineum, atau erupsi yang terdiri dari banyak lesi vesikular atau pustular, di seluruh tubuh. Setiap infeksi sitomegalovirus yang menyebabkan keterlibatan hepar yang membutuhkan rawat inap, atau biopsi hati, atau disertai dengan setidaknya peningkatan lima kali lipat dari nilai serum alanin transaminase (ALT) atau ikterik (Rafailidis dkk., 2008).

Tabel 2.4 Sistem skoring untuk menilai keparahan penyakit sitomegalovirus (Plotkin dkk., 1991).

Manifestasi Klinis	Poin
Demam (suhu $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, oral atau rektal)	
Ringan (2-4 hari)	1
Sedang (5-20 hari)	1
Berat (≥ 21 hari)	3
Leukopenia ($< 4 \times 10^9/\text{L}$)	1
Trombositopenia ($< 100 \times 10^9/\text{L}$)	1
Hepatitis	
Peningkatan kadar enzim hati ≥ 2 kali normal	1
Ikterus	3
Pneumonia akibat sitomegalovirus	
Infiltrat pada foto polos radiologi	1
Infiltrat dan gejala	2
Membutuhkan ventilator	3
Perubahan SSP	
Letargi	1
Stupor	2
Koma	3
Insufisiensi renal	
Kadar kreatinin 2-4 kali diatas normal	1
Kadar kreatinin >4 kali diatas normal	2
Nefrektomi, dialisis permanen	3
Artritis atau <i>muscle wasting</i>	2
Superinfeksi	
Bakterial, protozoa, fungal	3
Meninggal	4

Klasifikasi pasti yang mengelompokkan tingkat keparahan infeksi sitomegalovirus belum ada hingga saat ini. Salah satu penelitian yang membahas tentang skoring sitomegalovirus yaitu pada penelitian (Plotkin dkk., 1991), klasifikasi keparahan infeksi sitomegalovirus dinilai dari beberapa manifestasi klinis yaitu gejala, laboratorium dan keterlibatan organ (Tabel 2.4). Sistem skoring tersebut digunakan pada pasien sitomegalovirus pasca transplantasi. Nilai yang diberikan pada setiap parameter mulai dari 1-4 sesuai serajat keparahan yang dialami. Total poin ≥ 7 dikategorikan sebagai infeksi sitomegalovirus yang berat dan nilai < 7 dikategorikan sebagai infeksi sitomegalovirus ringan.

Sitomegalovirus dapat menyebabkan penyakit yang parah pada pasien yang mengalami gangguan sistem kekebalan, baik melalui pengaktifan kembali infeksi sitomegalovirus laten atau melalui akuisisi infeksi sitomegalovirus primer. Sindrom klinis yang dapat diamati pada kondisi ini meliputi ensefalitis, pneumonitis, hepatitis, uveitis, retinitis, kolitis, dan penolakan cangkok. Selain itu, infeksi sitomegalovirus yang memengaruhi embrio manusia, inang dengan respons imunologis yang belum matang, sering dikaitkan dengan komplikasi serius, seperti mikrosefali, keterbelakangan mental, kelumpuhan kejang, hepatosplenomegali, anemia, trombositopenia, tuli, dan atrofi saraf optik yang mengarah ke kebutaan (Eddleston dkk., 1997).

Pada pasien yang imunokompeten, infeksi sitomegalovirus primer biasanya menimbulkan sindrom virus yang tidak berdiferensiasi, atau dimanifestasikan oleh sindrom mirip mononukleosis. Infeksi pada orang yang imunokompeten dan imunosupresi juga umum terjadi, seroprevalensi sitomegalovirus di seluruh dunia berkisar antara ~60%-100%. Infeksi sitomegalovirus yang bergejala pada inang yang tidak mengalami gangguan kekebalan secara tradisional dianggap memiliki perjalanan penyakit yang ringan dan dapat sembuh sendiri. Namun, dalam literatur medis terdapat sejumlah besar laporan tentang manifestasi klinis yang parah dari infeksi sitomegalovirus pada pasien yang *immunocompetent* (Eddleston dkk., 1997).

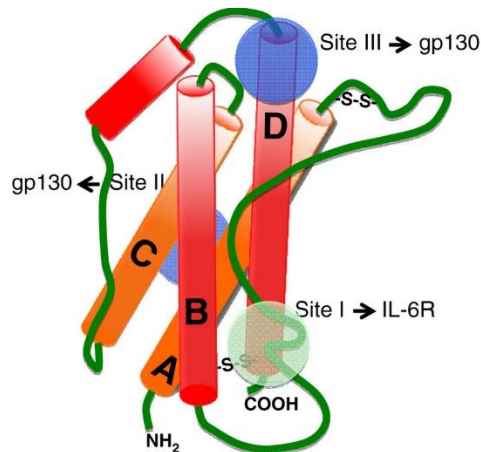
Infeksi sitomegalovirus yang parah pada pasien yang *immunocompetent* dapat mempengaruhi hampir semua sistem. Dalam urutan dari yang paling sering, keterlibatan organ yang parah dalam laporan yang diulas di sini termasuk: saluran pencernaan (kolitis), sistem saraf pusat (meningitis, ensefalitis, myelitis, kelumpuhan saraf, mieloradikulopati), manifestasi hematologi (anemia hemolitik dan trombositopenia), mata (uveitis, retinitis, hati (hepatitis), paru-paru (pneumonitis), dan trombosis pada sistem arteri dan vena (trombosis vena dalam, trombosis vena porta, emboli paru) (Eddleston dkk., 1997).

Sistem saraf pusat (SSP) tidak luput dari infeksi sitomegalovirus yang diamati pada pasien yang *immunocompetent*. Dua jenis meningoensefalitis sitomegalovirus dapat diamati pada pasien yang *immunocompetent*: tipe paroksismal, yang ditandai dengan gejala atau tanda neurologis fokal, defisit neurologis yang berganti-ganti, sakit kepala, gejala yang berlangsung beberapa menit hingga beberapa jam, dan umumnya merupakan hasil yang tidak berbahaya, dan, juga, tipe monofasik, yang ditandai dengan kejang yang lebih sering terjadi, sensorik yang berubah, gejala yang berlangsung berhari-hari, dan perjalanan yang tidak terlalu berbahaya (Eddleston dkk., 1997).

2.2 Interleukin 6 pada Infeksi Sitomegalovirus

2.2.1 Definisi Interleukin 6

Interleukin 6 adalah glikoprotein 28kDa dengan berat molekul 184 asam amino (Gambar 2.3), terdiri dari empat heliks α yang disusun dalam topologi atas-atas-bawah-bawah. Ini pertama kali dikloning oleh Hiran dan awalnya disebut sebagai faktor diferensiasi sel B karena kemampuannya merangsang pematangan akhir sel B menjadi sel yang mensekresi imunoglobulin (Yuzhalin & Kutikhin, 2015).

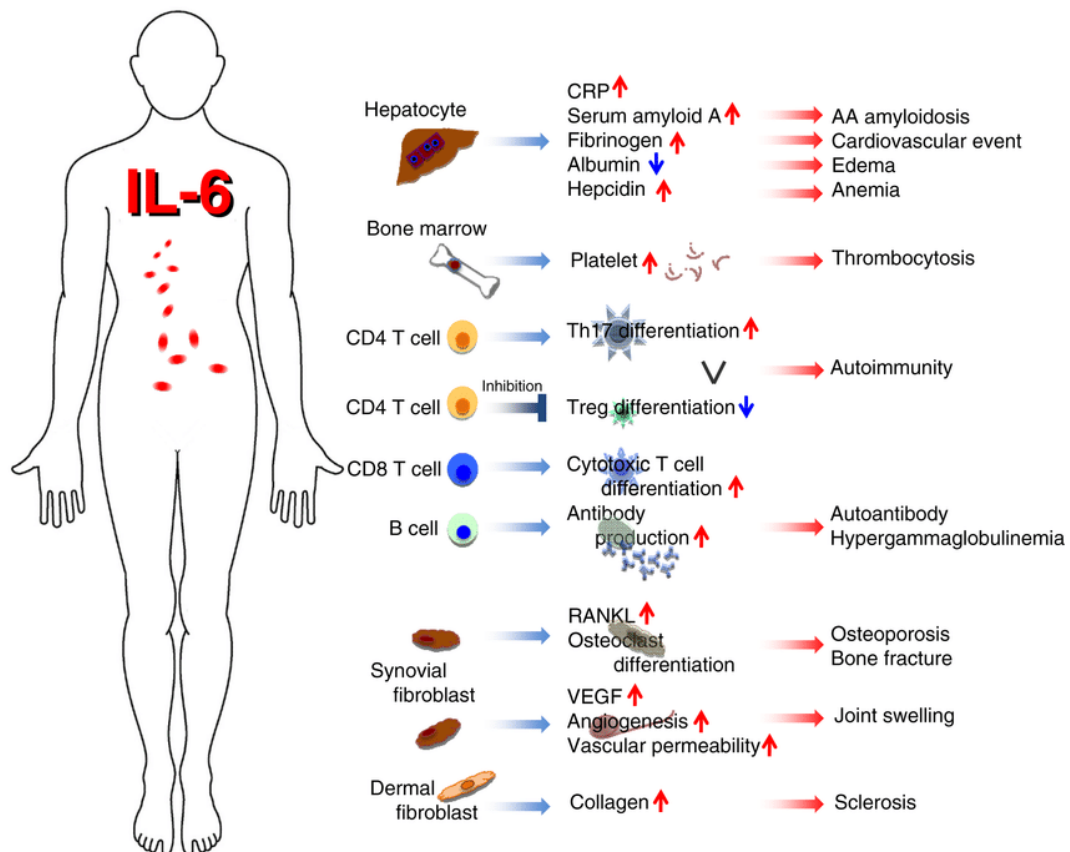


Gambar 2.3. Struktur IL-6 pada manusia (Tanaka dkk., 2013).

Interleukin 6 merupakan sitokin yang memulai sinyal intraseluler, diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel T, sel B, makrofag, neutrofil, monosit, keratinosit, fibroblas, sel endotel, sel epitel, osteoblas, kondrosit, adiposit, dan sel mesangial (Gambar 2.4). Ekspresi gen IL-6 didorong oleh respon inflamasi, yang selanjutnya dipicu oleh interferon (IFN), tumor necrosis factor (TNF), IL-1, dan bakterial LPS dan endotoksin (Silberstein, 2021; Yuzhalin & Kutikhin, 2015).

2.2.2 Sifat Interleukin 6

Interleukin 6 sering disebut memiliki sifat anti-inflamasi dan pro-inflamasi, sesuai dengan reseptor yang ditargetkan. Hanya sejumlah kecil jenis sel yang mengekspresikan reseptor IL-6 pada permukaannya (disebut sebagai reseptor terikat membran atau IL-6R), termasuk beberapa sel epitel dan hepatosit. Pengikatan IL-6 pada reseptor pada sel-sel ini, yang disebut sebagai pensinyalan klasik, memiliki efek antiinflamasi. Hal ini berbeda dengan sinyal trans di mana sel yang distimulasi oleh, misalnya, agen mikroba, melepaskan reseptor IL-6, membentuk *soluble interleukin-6 receptor* (sIL6-R) yang kemudian dapat berikatan dengan sel apa pun di dalam tubuh (Silberstein, 2021).



Gambar 2.4. Aktivitas pleiotropik IL-6 (Tanaka dkk., 2013).

2.2.3 Fungsi Interleukin 6

Interleukin 6 adalah sitokin pleiotropik, yang memiliki berbagai fungsi tergantung pada jaringan dan kondisi yang mengekspresikannya. Secara umum, IL-6 mendorong diferensiasi sel Th2 dan Th17, sekaligus menekan pembentukan sel Treg. Sitokin ini terlibat dalam perkembangan peradangan kronis, respon imun spesifik antigen, dan regulasi mekanisme pertahanan tubuh. Secara khusus, IL-6 memiliki aktivitas pirogenik yang kuat dan terlibat dalam ekspresi dan pelepasan protein fase akut di jaringan hati (Tanaka dkk., 2014).

Dalam stres infeksi, IL-6 segera diproduksi oleh monosit dan makrofag melalui stimulasi *Toll-like reseptor* (TLR) oleh mikroba. Interleukin-6, ketika bekerja pada hepatosit, menginduksi spektrum luas protein fase akut, seperti *C-reactive protein* (CRP), serum amyloid A (SAA), fibrinogen, hepcidin, dan menghambat sintesis albumin (Gbr. 2.4). Kadar hepcidin yang tinggi menyebabkan peningkatan internalisasi molekul transporter besi ferro-portin

pada membran sel, yang menghambat pelepasan dari penyimpanan besi dan menyebabkan anemia penyakit kronis. Induksi transporter seng Zip14 oleh IL-6 di hati meningkatkan penyerapan seng ke dalam hepatosit, yang mengakibatkan hipozincemia. IL-6 di sumsum tulang meningkatkan pematangan megakariosit, yang menyebabkan produksi trombosit. Perubahan kadar protein serum fase akut dan jumlah sel darah merah dan trombosit ini sebenarnya digunakan dalam praktik klinis untuk diagnosis dan pengobatan. Setelah infiltrasi neutrofil ke fokus infeksi akut, IL-6 mengatur peralihan perekrutan leukosit dari neutrofil ke sel monosit yang lebih berkelanjutan yang mengembangkan respons imun yang didapat. Dengan demikian, IL-6 menjalankan fungsi penting dalam imunitas yang didapat. Pada limfosit, sel T helper CD4-positif menampilkan fungsi efektor yang berbeda setelah diferensiasinya. Interleukin-6, bersama dengan TGF- β , telah terbukti penting untuk diferensiasi Th17 dari sel T CD4 - positif naif. Di sisi lain, IL-6 menghambat pembentukan sel T regulator (Treg) yang diinduksi oleh TGF- β . Ketidakseimbangan Th17/Treg yang dihasilkan mengarah pada pecahnya toleransi imunologi dan dengan demikian penting untuk perkembangan penyakit autoimun atau inflamasi kronis. IL-6 juga bekerja pada sel T CD8-positif untuk menginduksi sel T sitotoksik, dan pada sel B yang diaktifkan untuk diferensiasi menjadi sel penghasil antibodi. Selain efeknya pada hepatosit dan limfosit, IL-6 memiliki berbagai efek yang dikaitkan dengan gejala inflamasi (Tanaka dkk., 2013).

2.2.4 Interleukin-6 pada Infeksi Sitomegalovirus

Interleukin-6 adalah sitokin inflamasi yang kuat, pleiotropik, yang memediasi sejumlah besar fungsi fisiologis, termasuk diferensiasi limfosit, proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, dan penghambatan sinyal apoptosis. Kadar IL-6 meningkat pada kondisi inflamasi kronis, seperti artritis rematoid, dan memang antibodi terhadap IL-6 dan bentuk reseptor yang dapat larut telah digunakan secara terapeutik untuk kondisi ini (Botto dkk., 2011).

Infeksi sitomegalovirus telah terbukti meningkatkan ekspresi gen IL-6 dan produksi sitokin itu sendiri. Efek inflamasi IL-6 juga telah dilaporkan

menyertai replikasi sitomegalovirus pada pasien transplantasi yang mengalami infeksi sitomegalovirus dan pada orang dewasa dengan *immunocompromised* maupun *immunocompetent* (Blankenberg dkk., 2001; Botto dkk., 2011; Radunovic dkk., 2016).

Interleukin-6 adalah pengatur kuat yang *potent* dari respon imun bawaan dan humoral inang dan telah terbukti diregulasi selama berbagai infeksi virus termasuk sitomegalovirus (Ashshi, 2016). Studi *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa produk gen CMV *immediate early* (IE) secara signifikan meningkatkan ekspresi IL-6 di berbagai sel. Penelitian (Radunovic dkk., 2016) juga menemukan hubungan penting antara keberadaan sitomegalovirus dan ekspresi IL-6.

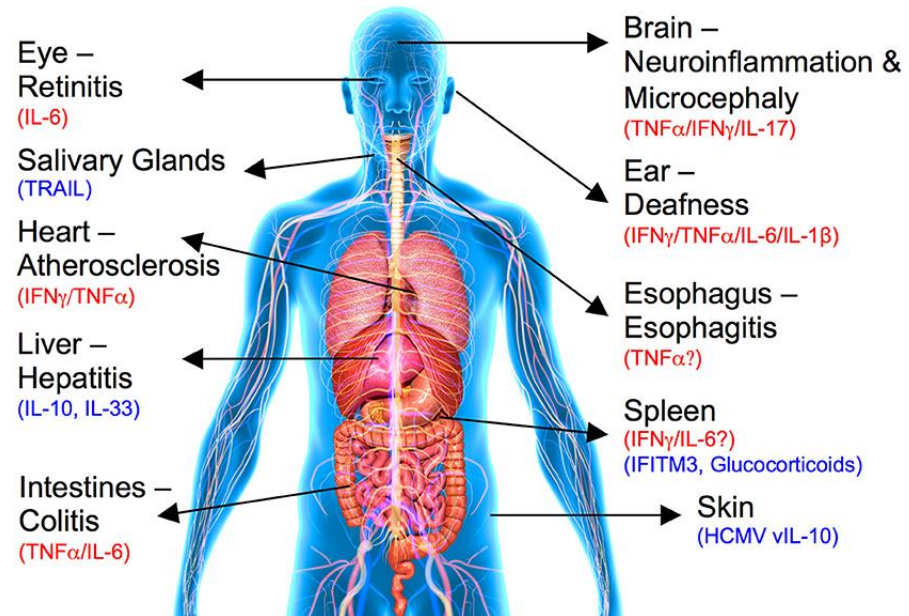
Respons sitokin selama viremia sitomegalovirus sebagian besar telah dipelajari dalam pengaturan transplantasi di mana waktu paparan virus diketahui. Setelah replikasi awal, produksi sitokin tipe 1 yang berkelanjutan terjadi yang ditandai dengan produksi IFN γ , IL-18 dan IL-6, dan selanjutnya disertai dengan protein fase akut dan sekresi kemokin (IP-10). Sel-T merupakan sumber signifikan dari sitokin tipe 1. Selain itu, banyak kemokin dan sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, disekresikan secara langsung setelah infeksi HCMV. HCMV memicu produksi sitokin melalui stimulasi *pattern recognition receptors* (PRR), terutama *Toll-like receptor 2* (TLR 2), sensor DNA sitoplasma STING dan IFI16. Selain itu, infeksi sitomegalovirus juga menstimulasi monosit yang berasal dari darah tepi meningkatkan ekspresi TLR, CD14, dan molekul adaptor serta faktor transkripsi di bagian hilir TLR. Dengan demikian, replikasi sitomegalovirus aktif kemungkinan menginduksi respons sitokin pro-inflamasi sistemik baik yang mengikuti melalui pengenalan inang langsung tetapi juga, melalui respons imun inang dalam merespons dengan kuat terhadap sinyal mikroba yang tidak terkait dengan infeksi sitomegalovirus (Clement & Humphreys, 2019).

Pada penelitian model infeksi sitomegalovirus pada sel stromal didapatkan bahwa produksi IL-6 dirangsang oleh *lipopolysaccharide* (LPS). Sel stroma yang terinfeksi sitomegalovirus menurun secara dramatis dibandingkan dengan produksi oleh sel stroma yang tidak terinfeksi dan

gangguan ini terjadi pada tahap akhir infeksi (5 hari pascainfeksi). Selain itu, percobaan kinetik menunjukkan bahwa sel stroma menjadi tidak mampu merespons stimulasi LPS 72 jam pascainfeksi, fenomena ini terkait dengan replikasi virus. Memang, tampaknya virus yang bereplikasi secara aktif dalam sel stroma sumsum tulang diperlukan untuk mengganggu produksi sitokin. Terapi gansiklovir (GCV) terbukti dapat mengembalikan produksi IL-6 oleh sel stroma yang terinfeksi sitomegalovirus mengkonfirmasi bahwa replikasi virus terlibat dalam mekanisme peningkatan IL-6. Pelepasan IL-6 sudah dapat dideteksi 2 jam setelah infeksi sitomegalovirus (peningkatan produksi 2,5 kali lipat) dan produksi kumulatif IL-6 setelah 5 hari infeksi adalah $23 \pm 1,2$ ng/mL (peningkatan produksi sembilan kali lipat) (Lagneaux dkk., 1996).

2.2.5 Interleukin-6 dan Kerusakan Organ pada Infeksi Sitomegalovirus

Peningkatan ekspresi IL-6 dalam tubuh manusia selama infeksi sitomegalovirus adalah untuk membatasi replikasi virus. Namun selain fungsi tersebut, sitokin dapat menyebabkan kerusakan pada inang. Kerusakan yang dapat ditimbulkan karena IL-6 dan sitokin lainnya yang tinggi (Gambar 5). Sitokin dapat secara tidak langsung meningkatkan kerusakan jaringan dengan mendorong reaktivasi sitomegalovirus dan replikasi berikutnya. IL-6 mendorong reaktivasi sitomegalovirus dalam sel dendritik melalui induksi transkripsi yang dimediasi ERK-MAPK dari gen IE mayor. TNF α dan IL-1 β juga menginduksi transkripsi gen IE oleh HCMV laten dan terlibat dalam reaktivasi HCMV dan / atau MCMV secara in vitro dan in vivo. Data dari MCMV menunjukkan bahwa respons sitokin pro-inflamasi yang terang-terangan juga dapat mengganggu kekebalan antivirus bawaan. Regulasi sitokin pro-inflamasi yang tidak memadai dapat meningkatkan kematian sel NK yang diinduksi oleh aktivasi dalam proses yang melibatkan IL-6. Dengan demikian, sitokin inflamasi dapat secara langsung dan tidak langsung mendorong replikasi virus, yang pada gilirannya mendorong kerusakan jaringan perifer (Clement & Humphreys, 2019).



Gambar 2.5. Peran sitokin IL-6 dan sitokin lain pada kerusakan organ pada infeksi sitomegalovirus (Clement & Humphreys, 2019).

2.4 Hubungan Kadar IL-6 dan Tingkat Keparahan Infeksi Sitomegalovirus

Setelah infeksi primer melalui kontak dengan cairan tubuh yang terinfeksi, sitomegalovirus bereplikasi di dalam sel inang, di mana pada saat itu respons imun yang kuat dihasilkan oleh inang yang mencakup antibodi penetralisir spesifik sitomegalovirus, sel natural killer (NK), dan sel T helper CD4⁺ dengan frekuensi yang tinggi serta sel T sitotoksik CD8⁺. Respons ini kemudian mengendalikan replikasi virus sehingga mengatasi infeksi primer. Namun, sitomegalovirus memiliki potensi untuk bereplikasi dan menyebar yang mengakibatkan infeksi sel mieloid CD34⁺ di sumsum tulang dan pembentukan fase laten. Diferensiasi sel CD34⁺ yang terinfeksi sitomegalovirus menjadi sel dendritik dan makrofag berkontribusi pada replikasi sitomegalovirus yang baru, di mana terjadi respons imun sekunder yang membantu menghambat penyebaran replikasi sitomegalovirus (Cox dkk., 2021).

Sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi tingkat tinggi merupakan ciri khas reaktivasi sitomegalovirus laten, terutama ketika sel progenitor CD34⁺ berdiferensiasi menjadi monosit inflamasi atau menyusup ke dalam makrofag atau sel dendritik, yang kemudian menyebarkan virus ke organ perifer dan

jaringan tubuh, sehingga menginfeksi dan bereplikasi dalam sejumlah besar jenis sel (Cox dkk., 2021).

Dengan demikian, meskipun reaktivasi dari laten cenderung terjadi pada inang yang *immunocompetent*, sistem kekebalan fungsional mereka menghindari penyebaran virus, dan infeksi pada dasarnya tidak bergejala. Namun, pada individu yang mengalami immunosupresi, reaktivasi dapat menimbulkan konsekuensi klinis yang serius. Penerima transplantasi yang menerima terapi immunosupresif memiliki risiko lebih tinggi terhadap infeksi dan penyakit sitomegalovirus aktif (Clement & Humphreys, 2019).

Pada individu yang *immunocompetent*, sitomegalovirus dianggap sebagai penanda disfungsi kekebalan tubuh, dan agen etiologi untuk penyakit kronis. Telah dilaporkan, bahwa peningkatan risiko kematian tidak hanya terkait dengan seropositifitas sitomegalovirus, tetapi juga tampaknya berkorelasi positif dengan tingkat antibodi spesifik sitomegalovirus. Ketika virus sitomegalovirus mengalami reaktivasi, terjadi peningkatan molekul proinflamasi, seperti IL-6, TNF- α dan CRP. Induksi limfosit-T spesifik sitomegalovirus tingkat tinggi dapat terjadi karena sejumlah besar reaktivasi virus atau peningkatan respons terhadap virus, tetapi pada akhirnya sebagian besar repertoar kekebalan mungkin diperlukan untuk mengendalikan replikasi virus. Seropositifitas sitomegalovirus dikaitkan dengan fenomena immunosenescence, yang ditandai dengan ekspansi klonal sel-T dengan fenotipe yang sangat berbeda dan akuisisi fitur fungsional baru, dan penurunan kemampuan individu untuk melawan infeksi baru.

Penelitian (Alonso Arias dkk., 2013) menunjukkan bahwa titer antibodi anti-CMV terkait dengan status diferensiasi limfosit-T dan status *immunocompetent* pada orang tua. Memang, meskipun ada bukti yang menunjukkan bahwa sitomegalovirus menginduksi penuaan limfosit-T, reaktivasi yang lebih sering dan / atau intens mungkin juga merupakan konsekuensi, dan bukan hanya penyebab, dari respons imunologis yang terganggu karena sitomegalovirus dapat secara tiba-tiba aktif kembali setelah periode penekanan imun. Kuantifikasi reaktivasi sitomegalovirus dapat menjadi ukuran dari imunokompetensi individu, dan titer antibodi anti-CMV

dapat menjadi indikasi jumlah dan intensitas reaktivasi (Iglesias-Escudero dkk., 2018).

Setelah terjadi reaktivasi virus akan mulai melakukan replikasi, dimana baik peristiwa reaktivasi dan replikasi virus akan memicu peningkatan pelepasan IL-6. Pada orang sehat, sitomegalovirus memulai replikasinya di epitel mukosa; setelah itu, menyebar ke monosit dan sel CD34+, tempat ia memulai infeksi laten. Setelah diferensiasi monosit yang terinfeksi sitomegalovirus menjadi makrofag, infeksi virus dapat dimulai (Alonso Arias dkk., 2013).

IL-6 memiliki beberapa sifat imunomodulator, terutama pada sel imun dari garis keturunan mieloid yang secara biologis merupakan tempat yang relevan dengan infeksi sitomegalovirus, terutama karena monosit dan turunannya, makrofag dan sel dendritik, merupakan tempat laten dan reaktivasi. Sel dendritik memainkan peran sentral dalam orkestrasi respon imun dan terutama hadir di situs perifer sebagai sel yang belum matang, di mana menangkap dan memproses antigen yang dimuat dalam molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan MHC kelas II untuk dipresentasikan ke sel imun efektor. Setelah rangsangan, seperti pengenalan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) oleh reseptor pengenalan pola, sel dendritik mengalami pematangan dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder, menjadi APC profesional yang paling kuat dan aktivator respons sel T. Pematangan sel dendritik yang diinduksi oleh LPS, sel dendritik yang matang kemudian akan memproduksi sitokin proinflamasi IL-12, IL-6, dan TNF- α (Poole dkk., 2020).

Peningkatan ekspresi IL-6 dalam tubuh manusia selama infeksi sitomegalovirus adalah untuk membatasi replikasi virus. Namun selain fungsi tersebut, sitokin dapat menyebabkan kerusakan pada inang. Kerusakan yang dapat ditimbulkan karena IL-6 dan sitokin lainnya yang tinggi. Sitokin dapat secara tidak langsung meningkatkan kerusakan jaringan dengan mendorong reaktivasi sitomegalovirus dan replikasi berikutnya. IL-6 mendorong reaktivasi sitomegalovirus dalam sel dendritik melalui induksi transkripsi yang dimediasi *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) - *mitogen-activated protein*

kinase (MAPK) dari gen IE mayor. TNF α dan IL-1 β juga menginduksi transkripsi gen IE oleh sitomegalovirus laten dan terlibat dalam reaktivasi sitomegalovirus. Selain itu, respons sitokin pro-inflamasi yang terang-terangan juga dapat mengganggu kekebalan antivirus bawaan. Regulasi sitokin pro-inflamasi yang tidak memadai dapat meningkatkan kematian sel NK yang diinduksi oleh aktivasi yang melibatkan IL-6. Dengan demikian, sitokin inflamasi IL-6 dapat secara langsung dan tidak langsung mendorong replikasi virus, yang pada gilirannya mendorong kerusakan jaringan perifer, seperti retinitis, gangguan pencernaan (colitis), gangguan pendengaran, dan pembesaran limpa (Clement & Humphreys, 2019).

2.5 Kerangka Teori

