



Review Article

Gangguan Pendengaran pada Infeksi Citomegalovirus Kongenital

Tri Juda Airlangga, Rossa Martiastini, Retta

Departemen THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

Citomegalovirus merupakan penyebab gangguan pendengaran non genetik yang merupakan infeksi virus intrauterin dan bersifat kongenital. Infeksi CMV pada kehamilan, berpotensi menimbulkan kecacatan permanen seperti *sensorineural hearing loss* (SNHL), gangguan penglihatan, epilepsi dan *global delay development*. Infeksi citomegalovirus dapat bersifat simptomatik dan asimtomatik yang sangat sulit dideteksi keberadaannya bila tidak dilakukan pemeriksaan awal fungsi pendengaran. Diperlukan pemeriksaan skrining, dan diagnosis serta *follow up* fungsi pendengaran pada bayi baru lahir yang berisiko maupun positif terinfeksi CMV. Sifat gangguan pendengaran yang ditimbulkan yang fluktuatif mengakibatkan perlunya pemeriksaan yang berulang dan konsisten setiap 3 bulan merupakan kendala yang dihadapi dalam deteksi ini.

Kata kunci : CMV asimtomatik, SNHL fluktuatif, BERA

Hearing disorder of congenital cytomegalovirus

Abstract

Cytomegalovirus a non-genetic causes of hearing loss which is a viral infection and intrauterine and can be part of congenital. Infection of CMV in pregnancy, potentially causing permanent disability such as sensorineural hearing loss (Sensorineural hearing loss), vision disorders, epilepsy and global development delay Citomegalovirus infection can be symptomatic and asymptomatic very difficult to screen exist if they are not carried out the initial examination of auditory function. Required screening, and diagnosis and follow-up hearing function in newborns who are at risk or infected with CMV positive. Typical of hearing can be fluctuating need to rescreen the hearing threshold is one of the problem for this case.

Keywords : CMV asymptomatic, SNHL fluctuatif, BERA

PENDAHULUAN

Sitomegalovirus merupakan penyebab paling sering infeksi kongenital dan penyebab utama ketulian pada bayi dan anak-anak. Sekitar 14% bayi/anak yang terinfeksi CMV kongenital didapatkan adanya SNHL dan lebih dari setengah ketulian pada infeksi CMV kongenital tidak terdeteksi pada awal kelahiran dan bermanifestasi sebagai gangguan pendengaran beberapa bulan/tahun kemudian (*delayed-onset*), hanya sebagian kecil tuli saraf yang terdeteksi pada awal kelahiran.^{1,2}

Penelitian terakhir melaporkan bahwa 22% bayi/anak-anak dengan infeksi CMV memiliki resiko terdapat SNHL. SHNL pada infeksi CMV kongenital lebih sering terjadi pada infeksi primer kehamilan trimester pertama. Pada penelitian yang dilakukan oleh

Foulon I *et al*,³ menunjukkan CMV yang terjadi pada trimester 1 atau lebih, akan memberikan gambaran karakteristik SNHL yang cenderung berbeda.³

Dikutip dari Fowler KB *et al*, Wiliamson *et al*, Foulon I dan Dahle AJ *et al*, Foulon I *et al*⁴ menyatakan bahwa ambang dengar pada anak-anak dengan infeksi CMV kongenital tidak stabil. Ambang dengar tidak hanya mengalami penurunan yang progresif juga ditemukan adanya fluktuasi maupun perbaikan ambang dengar.⁴

Deteksi dini adanya gangguan fungsi pendengaran dan pemahaman mengenai karakteristik SNHL pada infeksi CMV, dapat membantu menentukan pilihan terapi dan rehabilitasi pada bayi/anak yang terinfeksi CMV kongenital sehingga dapat memperbaiki kemampuan bicara lebih dini.^{4,5}

Citomegalovirus (CMV)

CMV merupakan penyebab utama SNHL non-herediter dan berkontribusi terhadap gangguan perkembangan saraf pada anak.

CMV merupakan virus DNA famili *Herpesviridae* yang mampu bertahan (masa latensi) dalam waktu yang lama di dalam *host* dan kemudian dapat teraktivasi kembali. Virus ini ditransmisikan melalui kontak langsung antara individu, yaitu kontaminasi dari urin, saliva, semen, sekret vagina dan air susu. Kontaminasi melalui droplet sangat jarang terjadi. Virus mati dengan proses pemanasan, sabun, detergen dan proses diinfeksi.⁶

Penularan virus pada bayi dan janin dapat melalui tiga cara yaitu: (1) intrauteri yaitu plasenta, (2) intrapartum (3) post natal yaitu selama proses menyusui. penularan melalui intrauterin adalah proses transmisi yang paling penting karena dapat menimbulkan defisit neurologi.^{6,7}

Penularan virus dapat terjadi secara primer maupun rekuren. Infeksi primer pada maternal didefinisikan sebagai serokonversi antibodi Ig G CMV menjadi positif selama masa kehamilan atau kadar serologi antibodi Ig M yang sangat tinggi dan kadar Ig G yang rendah pada serum darah yang diambil pada kehamilan trimester pertama yang kemudian terjadi penurunan kadar IgM dan kenaikan kadar IgG pada *follow up* berikutnya. Dikutip dari Alhfors *et al* dan Stagno *et al* oleh Malm G,⁶ melaporkan infeksi primer pada maternal sekitar 1–4% dengan resiko penularan ke janin 30–40%, lebih tinggi dibandingkan dengan resiko penularan pada infeksi rekuren. Dan penelitian oleh Bodeus *et al*⁸ menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,001$) peningkatan resiko transmisi CMV pada kehamilan trimester ketiga (*late seroconversion*) 6,14 kali dibandingkan pada kehamilan trimester pertama dan kedua (*early seroconversion*).^{3,6,8}

Penelitian oleh Foulon I *et al*,³ menunjukkan bahwa infeksi primer yang terjadi pada trimester kehamilan dapat menjadi faktor penentu adanya SNHL pada bayi/anak. Sebanyak 80% anak-anak yang dilahirkan dengan infeksi CMV pada masa kehamilan trimester pertama, didapatkan SNHL. Dikutip oleh Foulon I *et al*³ dari Pass *et al*, menyatakan bahwa pada anak-anak yang dilahirkan dengan infeksi primer pada kehamilan trimester pertama didapatkan SNHL dengan resiko yang lebih tinggi. Informasi tentang pengaruh usia kehamilan terhadap virulensi infeksi CMV kongenital membantu menentukan prognosis, diagnosis, tatalaksana dan strategi pencegahan infeksi tersebut pada masa kehamilan.^{3,9}

Prevalensi infeksi CMV kongenital yang tinggi dan morbiditas yang serius, sangat diperlukan penanganan yang efektif untuk mencegah penularan/transmisi infeksi CMV pada masa kehamilan.

Vaksin CMV bertujuan mempertahankan kondisi imunitas yang sudah ada pada wanita yang memasuki masa kehamilan. Respon imun ini melindungi janin, melalui transplasenta IgG dan antibodi penetral memblok masuknya virus ke dalam sel-sel janin.¹⁰

Pengembangan vaksin CMV menjadi prioritas utama di semua institusi kedokteran, namun lisensi untuk penggunaannya secara luas belum ada. Terdapat sejumlah intervensi yang sudah dikenal guna mencegah terjadinya penularan infeksi CMV ini, yaitu antara lain, (1) edukasi kebersihan tangan pada wanita hamil, (2) skrining maternal prenatal untuk mengidentifikasi adanya hiperimunoglobulin (3) terapi antiviral, (4) skrining bayi baru lahir sebagai diagnosis dini adanya SNHL *delay-onset*.¹¹

Dikutip dari Nigro *et al*, oleh Mc Carthy MP *et al*¹⁰ penelitian tentang penggunaan CMV *hiperimmune globulin* intra umbilikal, intraamnion dan intravena. CMV *hiperimmune globulin* diproduksi oleh plasma manusia yang sudah diskining terdapat baik antivirus maupun *imunomodulator* CMV. Untuk pasien dengan kondisi imunocompromised digunakan vaksin jenis CMV *specific T-cell therapy*. pada penelitiannya Nigro *et al* memeriksa 31 wanita hamil yang telah terinfeksi CMV kongenital dan diberikan vaksin CMV *hiperimmune globulin*, didapatkan hanya 1 wanita memiliki bayi yang terinfeksi CMV kongenital. Dari 14 wanita hamil yang menolak pengobatan didapatkan 7 wanita yang memiliki bayi dengan CMV kongenital simptomatik (OD: 0,02 dan $p < 0,001$). Berdasarkan penelitian tersebut, CMV *hiperimmune globulin* aman pada kehamilan.¹⁰

Dikutip dari penelitian Picono *et al*, oleh Mc Carthy MP *et al*,¹⁰ sebuah studi kohort pada 1951 wanita hamil minggu ke-12 IgG dan IgM spesifik CMV negatif, beserta pasangannya diberikan edukasi baik lisan maupun tulisan sebagai pencegahan terhadap infeksi CMV kongenital. Hasil pemeriksaan antibodi pada minggu ke-36 didapatkan angka serokonversi 0,26%. Hasil penelitian ini menunjukkan edukasi tentang personal hygiene efektif sebagai pencegahan terhadap timbulnya serokonversi CMV.¹⁰

Untuk memastikan efektivitas dan keamanan vaksin serta intervensi dengan edukasi dan perubahan perilaku sebagai pencegahan serokonversi masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan metode *Randomized Control Trial* (RCT). Hingga saat ini metode intervensi perubahan perilaku dan edukasi masih merupakan metode pencegahan terbaik bagi penularan infeksi CMV kongenital.¹⁰

Patofisiologi kerusakan syaraf pendengaran pada CMV

Infeksi CMV merupakan penyebab utama kecacatan perkembangan neurologis dan SNHL non herediter. Mekanisme patofisiologi infeksi CMV yang menimbulkan SNHL belum diketahui dengan jelas dan

tatalaksana infeksi CMV kongenital juga belum ada standarisasi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Teisser N *et al*,¹² terhadap 6 janin yang terinfeksi CMV pada usia kehamilan 19–35 minggu. Semua janin tersebut memiliki *virus load* yang tinggi di cairan amnion, lesi yang berat pada organ visera dan sistem saraf pusat (SSP). Seperti dikutip dari Lazzaroto *et al* oleh Teisser N *et al*,¹² melaporkan bahwa nilai DNA CMV yang tinggi pada cairan amnion mengindikasikan peningkatan resiko semakin beratnya infeksi CMV yang terjadi. Pada penelitian ini ditemukan adanya lesi difus terdiri dari sel *cytomegalic* yang berisi badan inklusi dan sel-sel inflamasi didapatkan pada telinga dalam, otak, plasenta yang menunjukkan adanya penyebaran melalui hematogen. Infeksi pada koklea ditemukan terutama di stria vaskularis, organ korti dan juga pada organ vestibular.¹²

Stria vaskularis merupakan epitel yang dilapisi oleh pembuluh darah. Disfungsi pada stria vaskularis disebabkan oleh adanya *cytopathic effect* CMV dan proses inflamasi yang mengganggu homeostasis dan potensial listrik kalium, dengan merusak pompa ion kalium atau secara tidak langsung merusak ikatan sel/*cellular junction*. Kerusakan yang terjadi pada membran Reissner's dapat menyebabkan perubahan gradien elektrokimia antara endolimfe dan perilymfe. Mekanisme kerusakan yang terjadi pada organ vestibular juga karena gangguan pada gradien kalium.¹²

Pada penelitian oleh Teisser N *et al*¹² didapatkn bahwa mekanisme utama terjadinya SNHL diduga diakibatkan perubahan pada homeostasis kalium melalui kerusakan/lesi pada koklea yang di stria vaskularis dan membran Reissner's. Disregulasi kalium di kompartemen endolimfe yang berat dan lama berperan pada terjadinya gangguan pendengaran. Sedangkan lesi pada jalur auditori menyebabkan gangguan integrasi dari informasi pendengaran sentral.¹²

Beratnya infeksi dan penyebaran CMV dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu masa kehamilan dan *virus load*; faktor janin dan *virus load* yang memungkinkan terjadinya replikasi virus menjadi jenis sel yang berbeda dan; kualitas barier (*blood brain barrier*, *inner ear-blood*, dan *brain-inner ear*).¹²

Kerentanan telinga terhadap infeksi CMV terjadi pada masa kehamilan trimester pertama, hal ini bisa dijelaskan melalui perkembangan embriologi, labirin membranosa dibentuk antara minggu ke-3 dan ke-10 masa kehamilan.³

Diagnostik CMV Kongenital

Hampir semua CMV didapat pada dewasa dan wanita hamil tidak menunjukkan adanya gejala. Hanya sekitar 10–15% dengan CMV terdapat gejala, gambaran klinis klasik ditandai dengan keterlibatan multipel organ, terutama retikuloendotelial dan SSP dengan atau tanpa

kerusakan okular dan pendengaran. Gejala yang jelas dapat berupa kuning, hepatosplenomegali, mikrosefali, petekie, dan *Intra uterine growth retardation* (IUGR) seringkali terjadi pada bayi baru lahir. CMV kongenital pada anak-anak dapat menyebabkan bermacam-macam bentuk disabilitas baik yang berdiri sendiri maupun yang dengan kombinasi, seperti retardasi mental, autisme, gangguan belajar, *cerebral palsy*, epilepsi gangguan pendengaran, gangguan penglihatan hingga kebutaan.^{6,7}

Infeksi CMV kongenital merupakan satu-satunya penyebab utama SNHL pada masa kanak-kanak. SNHL terdapat pada sekitar 10–15% dari seluruh bayi dengan infeksi CMV kongenital dan sebanyak 30–65%nya merupakan infeksi yang simtomatis. SNHL dapat muncul sebagai *late/delay onset* dalam usia 6 tahun pertama pada bayi dengan CMV kongenital yang simtomatik maupun asimtomatik, kepustakaan lain menyebutkan usia 5–7 tahun. Pada umumnya anak-anak dengan infeksi CMV simtomatis terdapat SNHL pada usia yang lebih muda dan derajat yang lebih berat dibandingkan dengan anak-anak dengan infeksi CMV yang asimtomatik. SNHL dapat bersifat fluktuatif, progresif, dan perbaikan ambang dengar. Diagnosis infeksi CMV kongenital yang akurat harus tegak dalam waktu 3 minggu sejak test serologi maupun virologi. Lebih dari 3 minggu infeksi kongenital CMV tidak dapat dibedakan dengan infeksi yang didapat. Diagnosis infeksi CMV kongenital pada bayi dengan ditemukannya virus (1) isolasi virus dari urin; (2) identifikasi DNA CMV dengan PCR pada urin, darah (termasuk *dried blood spoot/DBS*), saliva dan CSS dimana sampel diambil sebelum bayi berusia 3 minggu; (3) deteksi kadar antigen IgM CMV dalam darah. Deteksi antigen CMV didalam darah dapat mendiagnosis infeksi CMV dengan cepat, namun cara ini memiliki sensitivitas yang rendah.^{6,7}

Diagnosis dapat dilakukan diluar waktu 3 minggu setelah kelahiran, dengan pengambilan darah secara retrospektif, yaitu 3–5 hari setelah bayi lahir, yang secara rutin digunakan sebagai skrining gangguan metabolik heredit. Sampel ini dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama, sehingga dapat mendiagnosis secara retrospektif pada anak-anak dengan gangguan pendengaran dan ensefalopati. Untuk mengetahui jenis infeksi CMV maternal, diagnosis CMV kongenital dikombinasikan dengan analisa serologis dari sampel darah post partum bersamaan dengan pemeriksaan pada bayi. jika serum pada saat hamil trimester pertama tersedia, maka dapat membedakan infeksi primer atau reaktivasi/rekuren. Salah satu kesulitan diagnosis CMV kongenital yaitu, waktu tenggat 4 minggu pasca bayi dilahirkan.^{6,7}

Skrining Pendengaran pada bayi/anak dengan infeksi CMV kongenital

Beberapa studi meyebutkan bahwa ambang dengar pada

anak-anak dengan CMV kongenital cenderung tidak stabil. Terjadi penurunan ambang dengar yang berat, dapat menetap maupun progresif dan dapat terjadi perbaikan ambang dengar. SNHL yang timbul dari derajat ringan hingga sangat berat, dan dapat terjadi unilateral maupun bilateral. SNHL dikatakan perbaikan, apabila terdapat perbaikan ambang dengar > 10 dB pada satu atau lebih frekuensi. Perbaikan ambang dengar mencapai 30dB sampai 50dB, perbaikan juga dapat terjadi pada SNHL berat bilateral. Dikutip dari Dahle AJ *et al* oleh Foulon I⁴ menyatakan perbaikan ambang dengar terjadi pada 48% infeksi CMV kongenital asimtomatik dan 21% pada simtomatik. SNHL dapat bermanifestasi saat lahir maupun *late/delay onset*, bersifat fluktuatif maupun progresif. SNHL yang bersifat progresif yaitu penurunan ambang dengar >10dB pada 1 atau lebih frekuensi, sedangkan bersifat fluktuatif didefinisikan sebagai penurunan ambang dengar >10dB pada 1 atau lebih frekuensi yang diikuti perbaikan >10dB.⁴⁻⁷

Joint Commitee on Infant Hearing (JCIH) telah mengesahkan program deteksi dan intervensi dini pada gangguan pendengaran pada bayi. Tujuan program tersebut adalah memaksimalkan kemampuan linguistik dan perkembangan berbahasa untuk anak-anak dengan gangguan pendengaran, karena tanpa proses pembelajaran bahasa yang baik, anak-anak dengan gangguan pendengaran akan mengalami gangguan dalam komunikasi, proses belajar dan perkembangan emosi sosial.¹⁵

Skринing dikerjakan pada bayi dengan usia kurang dari 1 bulan, dan skринing ulang akan dikerjakan pada usia kurang dari 3 bulan, bila didapatkan hasil "gagal". Bayi harus dilakukan intervensi sebelum usia 6 bulan, bila terdiagnosis terdapat gangguan pendengaran. Dengan atau tanpa faktor risiko terjadinya gangguan pendengaran, pengawasan dan observasi terhadap perkembangan perkembangan komunikasi dimulai usia 2 bulan sejak dilakukannya pemeriksaan.¹⁵

Skринing pendengaran harus mengidentifikasi secara khusus gangguan pendengaran dengan pemeriksaan yang jangka panjang, adanya keterlambatan perkembangan akibat gangguan pendengaran, tersedianya tehnik skринing fisiologis dan intervensi yang efektif. Karena SNHL pada infeksi CMV dengan *delay-onset* tidak terdeteksi pada program *Universal Auditory Newborn Screening*, oleh karena itu perlu dilakukan pendekatan yang efektif dengan mengombinasikan program tersebut dengan deteksi infeksi CMV kongenital pada periode 3-4 minggu bayi baru lahir kongenital pada saat lahir. Berdasarkan JCIH, bayi dengan faktor resiko namun lulus pemeriksaan audiologi perlu evaluasi ulang pada usia 24 sampai 30 bulan. Pada infeksi CMV kongenital diperlukan evaluasi dini dan lebih sering. Pada penelitian oleh Foulon I *et al*,³ evaluasi audiologi dilakukan pada usia 1,

4, 8 bulan, 1 tahun. Dan diharapkan paling tidak 50% kasus SNHL dengan infeksi CMV kongenital yang terdeteksi pada program *neonatal hearing screening*.^{3,6,15,16}

Untuk menentukan tatalaksana yang terbaik diperlukan pemahaman yang baik terhadap karakteristik SNHL. Pilihan pemeriksaan program skrining pendengaran pada bayi baru lahir umumnya menggunakan *Otoacoustic Emission (OAE)* dan atau *Auditory Brainstem Respons (OAE)/BERA*. Dikutip oleh 17, dari Cox *et al*, Galambos *et al*, Jacobson *et al*, menyatakan kedua metode pemeriksaan tersebut memberikan informasi yang objektif, reliabel. Karakteristik yang khas dari keduanya menunjukkan cara-cara yang berbeda untuk mengevaluasi fungsi pendengaran pada bayi. OAE dapat merekam dengan cepat dan memberikan informasi ada tidaknya gangguan pendengaran, sedangkan ABR dengan menggunakan stimulus frekuensi yang spesifik dan konduksi tulang dapat memberikan informasi penting untuk menentukan tatalaksana selanjutnya. Tatalaksana infeksi CMV disarankan dengan pemberian Gancyclovir 5 mg/kg BB selama 6 minggu dengan 2 kali pemberian, bila ditemukan infeksi yang bersifat simtomatik dengankan bila ditemukan gangguan pendengaran belum ada yang menyarankan dengan terapi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Foulon I NA, Foulon W, Castell A, Gordits F. A 10-Years Prospective Study of sensorineural Hearing Loss in Child with Congenital Cytomegalovirus. *J Pediatrics*. 2008;153(184-188).
2. Grosse SDRD, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: A quantitative assesment. *Journal of Clinical Virology*. 2007;1328:1-6.
3. Foulon I NA, Foulon W, Casteels A, Gordts F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Official Journal of the American academy of pediatrics*. 2008;122:1123-7.
4. Foulon I NA, Faron G, Foulon W, Jansen AC, Gordts F. Hearing Threshold in children with a congenital CMV infection: A prospective study. *International Journal of Pediatrics Otorhinolaryngology*. 2012;76:712-7.
5. Liesbeth R CD, Frans D, Ermelinde R. Hearing status in children with congenital cytomegalovirus: Up to 6 years audiological follow-up. *International Journal of Pediatrics Otorhinolaryngology*. 2011;75:376-82.
6. Malm G EM. Congenital Cytomegalovirus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2007;12:154-9.
7. Kadambari S WE, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Human Development*. 2011;87:723-8.
8. Bodeus M HC, Goubau P. Increased risk of Cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *The American College of Obstetrician and Gynecologist*. 1999;93:658-60.
9. Pass RF FK, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection : Symtoms at birt and outcome. *Journal of Clinical Virology*. 2006;35:216-20.
10. McCarthy FP GM, Rowland S, Purcell KJ, Jones CA. Antenatal

- intervention for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant (review). *The Cochrane Collaboration*. 2011(3):1-13.
11. Kenneson A CM. Review and meta-analysis of epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Review Medical Virology*. 2007;17:253-76.
 12. Teisser N DA, Mas AE, Savtovsky SK, Bessieres B, Nardelli J, et al. Inner ear lesion in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. *Acta Neuropathology*. 2011;122:763-74.
 13. Misono SSK, Weiss NS, Huang ML, Boeckh M, Norton SJ, Yueh B. Congenital Cytomegalovirus Infection in Pediatric Hearing Loss Arch Otolaryngology Head Neck Surgery. 2011;137:47-53.
 14. KB F. Congenital Cytomegalovirus infection : Audiologic outcome. *Clinical Infectious Disease*. 2013;57:182-4.
 15. Hearing JCoI. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection. *American Academy of Pediatrics*. 2007;120:1-26.
 16. Fowler KB DA, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *The Journal of Pediatrics*. 1999;135:60-4.
 17. LJH. Testing infants and children with physiological measures. In: LJ H, editor. *Clinical Application of the Auditory Brainstem Respons*. London: Singular Publishing Group, Inc; 1998.