



Original Article

Faktor Risiko Infeksi Citomegalovirus pada Anak yang Dicurigai Kurang Pendengaran

Nanang Arrahman Al Masyrukhi¹, Pujo Widodo¹, Muyassaroh²

¹Departemen Ilmu Kesehatan THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Departemen Ilmu Kesehatan THT–KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1.428>

Diajukan: 29 Juli 2019
Diterima: 08 November 2019

Afiliasi Penulis:
Departemen Ilmu Kesehatan THT–KL
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Nanang Arrahman Al Masyrukhi,
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang
Jawa Tengah 50244
Indonesia

E-mail:
nanang.6125@gmail.com

Latar belakang : Infeksi Citomegalovirus (CMV) merupakan infeksi kongenital tersering pada bayi dan anak, 1–6% bayi lahir hidup. Infeksi CMV menimbulkan kecacatan permanen, salah satunya kurang pendengaran. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko infeksi CMV pada anak yang dicurigai kurang pendengaran.

Metode : Penelitian *cross sectional* di *Clinic Diagnostic* RSUP Dr Kariadi Semarang periode Januari–Maret 2019. Sampel ditentukan sebanyak 97 anak dengan kecurigaan kurang pendengaran, yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi. Diagnosis dan derajat kurang pendengaran berdasar pemeriksaan *Brainstem Evoked Response Audiometry*, *Otoacoustic Emission* dan timpanometri. Infeksi CMV ditentukan dengan pemeriksaan laboratorium. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square*.

Hasil : Didapatkan 56 (57,7%) anak kurang dengar, kurang pendengaran derajat berat-sangat berat didapatkan pada 48 (85,71%) anak. Infeksi CMV didapatkan pada 59 (60,8%) anak dengan kadar IgG CMV diatas 25UI/ml sebanyak 43(72,88%) anak. Infeksi CMV merupakan faktor resiko kurang pendengaran ($p<0,001$ RP 16,364 IK 95% 5,9–45,31). Infeksi CMV tidak berpengaruh pada jumlah telinga yang terganggu ($p=0,470$) dan umur saat dilakukan pemeriksaan BERA ($p=0,428$). Kadar IgG CMV berpengaruh terhadap kurang pendengaran ($p<0,001$), namun tidak berpengaruh pada derajat kurang pendengaran ($p=0,370$) dan umur saat dilakukan pemeriksaan BERA ($p=0,516$) dengan kadar IgG CMV.

Simpulan : Infeksi CMV merupakan faktor resiko kurang pendengaran pada anak yang dicurigai kurang dengar. Kadar IgG CMV berpengaruh terhadap kurang pendengaran.

Kata kunci : Infeksi CMV, Faktor risiko, Kurang pendengaran

Risk factors for cytomegalovirus infection in infants and children with suspected hearing loss

Abstract

Background : Citomegalovirus (CMV) infection is the most common congenital infection, 1 - 6% born alive infant. CMV infection causes permanent disability, one of which is hearing loss. The objectives of this study was to determine CMV infection risk factors in suspected hearing loss children.

Methods : Cross-sectional study at the Clinic Diagnostic Centre of Dr. Kariadi Hospital Semarang, January-March 2019. Samples were determined as 97 children with suspicion of hearing loss, fulfill inclusion and exclusion criteria. Diagnosis and severity of hearing impairment are based on an examination of Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA), Otoacoustic Emission (OAE) and Tympanometry. CMV infection is determined by laboratory examination. Data analysis using Chi-square test.

Results : Obtained 56 (57.7%) children with hearing loss, 48 (85.71%) children with severe-profound hearing loss. CMV infection was found in 59 (60.8%) children, IgG CMV titers above 25UI / ml found in 43 (72.88%) children. CMV infection is a risk factor for hearing loss ($p < 0.001$ RP 16.364 95% CI 5.9–45.31). CMV infection had no effect on laterality of hearing loss ($p = 0.470$) and age at the BERA examination performed ($p = 0.428$). IgG CMV titers had an effect on hearing loss ($p < 0.001$), but had no effect on severity of hearing loss ($p = 0.370$) and age at the BERA examination performed ($p = 0.516$).

Conclusion : CMV infection is a hearing loss risk factor in suspected of hearing loss children. IgG CMV titers affect hearing loss.

Keywords : CMV infection, risk factor, hearing loss

PENDAHULUAN

Infeksi Citomegalovirus / *Cytomegalovirus* (CMV) merupakan infeksi kongenital yang paling sering ditemukan pada bayi dan anak.¹ Sebanyak 2,5% bayi lahir hidup di dunia telah terinfeksi CMV. Infeksi ini paling banyak ditemukan di negara berkembang dengan prevalensi berkisar 1–6% bayi lahir hidup.² Infeksi CMV dapat memberikan masalah yang cukup serius pada anak. Salah satu kecacatan yang paling sering disebabkan oleh CMV adalah kurang pendengaran.³ Kurang pendengaran dapat mempengaruhi kehidupan pasien secara sosial dan ekonomis. Hal tersebut dapat diperbaiki atau dicegah jika dilakukan identifikasi dan intervensi kurang pendengaran secara dini pada anak-anak yang berisiko tinggi.⁴

CMV termasuk salah satu faktor risiko kurang pendengaran yang memerlukan pembuktian dengan pemeriksaan laboratoris karena seringkali tidak ada tanda dan gejala.⁴ Bayi dan anak yang diperiksa *Brainstem Evoked Respon Audiometry* (BERA) di *Clinic Diagnostic Centre* (CDC) RSUP Dr. Kariadi 50% nya tidak diketahui faktor resikonya, ini mungkin disebabkan oleh infeksi CMV. Hipotesis yang menjadi dasar mekanisme kurang pendengaran pada infeksi CMV adalah mutasi pada gen-gen tertentu. Hipotesis tersebut dibuat berdasarkan hubungan antara mutasi pada gen yang disebut GJB2, yaitu gen yang berperan dalam kasus-kasus SNHL hereditas, dan hasil observasi yang menunjukkan bahwa CMV dapat meningkatkan jumlah pemecahan kromosom 1 dari fibroblas yang terkultur.⁴ Penelitian mengenai faktor risiko (FR) CMV pada anak yang dicurigai kurang pendengaran di RSUP Dr. Kariadi Semarang belum pernah dilakukan. Tujuan penelitian ini

adalah mengetahui Infeksi CMV sebagai FR terjadinya kurang pendengaran pada anak yang dicurigai kurang pendengaran.

METODE

Penelitian menggunakan desain cross sectional. Penelitian dilakukan di Klinik CDC & Laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang, bulan Januari 2019 – Maret 2019. Sampel penelitian ditentukan 97 anak yang dicurigai kurang pendengaran, yang menjalani pemeriksaan BERA. Dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak didapatkan faktor resiko kurang pendengaran seperti riwayat keluarga kurang pendengaran sejak lahir, kelahiran *premature*, berat badan lahir rendah (<2500gr), bayi kuning (dirawat/transfusi darah), infeksi/panas sampai dirawat inapikan, perawatan di NICU/PICU, sindrom tertentu. Anak dengan perforasi membran timpani dan yang telah dilakukan pemeriksaan TORCH, tidak dimasukkan kedalam penelitian. Anak dicurigai kurang pendengaran jika didapatkan anak belum dapat bicara sesuai umur perkembangan bicara dan konsulan dari departemen anak dengan kecurigaan kurang dengar. Diagnosis kurang pendengaran ditegakkan bila hasil BERA ambang dengar >40 dB. OAE pass/pass, timpanometri tipe A/A. Derajat kurang pendengaran dikelompokkan berdasar kriteria WHO, dibedakan menjadi kurang pendengaran ringan-sedang bila ambang dengar 40–60dB. Kurang pendengaran berat – sangat berat bila ambang dengar >60dB, dinilai berdasar telinga dengan derajat terberat. Pemeriksaan infeksi CMV berdasarkan hasil laboratorium, dibedakan menjadi kadar IgG CMV tinggi bila >25 IU/ml dan kadar IgG CMV rendah bila

<25 IU/ml.

Seluruh sampel telah dilakukan penjelasan mengenai detail penelitian dan telah menandatangani formulir kesediaan menjadi sampel. Dilakukan pemeriksaan BERA, OAE, dan timpanometri dilanjutkan dengan pemeriksaan serologi CMV. Dilakukan analisis univariate berupa analisis deskriptif dan bivariate dengan menggunakan uji *Chi-Square* untuk menilai faktor resiko infeksi CMV pada pasien kecurigaan kurang pendengaran. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang No. 585/EC/FK-RSDK/IX/2018 dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang.

HASIL

Subjek penelitian berjumlah 97 anak dengan kecurigaan kurang pendengaran lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Umur termuda 6 bulan, tertua 71 bulan (5 tahun 6 bulan), dengan rerata umur 29,15±16,5 bulan. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Infeksi CMV merupakan faktor resiko kurang pendengaran ($p < 0,001$) dan Kadar IgG CMV berpengaruh terhadap terjadinya kurang pendengaran ($p < 0,001$) (Tabel 2). Infeksi CMV tidak berpengaruh terhadap jumlah telinga yang terganggu ($p = 0,470$) (Tabel 3). Kadar IgG CMV tidak berpengaruh terhadap derajat kurang pendengaran ($p = 0,370$) (Tabel 4).

Infeksi CMV ($p = 0,28$) dan kadar IgG CMV ($p = 0,309$) tidak berpengaruh terhadap umur dilakukan pemeriksaan BERA (Tabel 5).

DISKUSI

Bayi dan anak yang dicurigai kurang pendengaran lebih banyak dijumpai pada umur >1th (84,5%) dibanding <1th (15,5%). Sebanyak 56 (57,7%) subjek ditemukan kurang pendengaran. Temuan tersebut hampir sama dengan penelitian Sari (2015) yang melakukan penelitian pada 513 anak keterlambatan bicara dengan kecurigaan kurang pendengaran di Klinik THT-KL RS Mohammad Hoesin Palembang, 59,65% anak dibawa oleh orang tua untuk melakukan pemeriksaan pada umur 0-3 tahun, dan 40,35% anak baru dibawa untuk melakukan pemeriksaan usia >3 tahun, 452 (88,11%) subjek ditemukan kurang pendengaran.⁵

Penelitian ini didapatkan kurang pendengaran unilateral sebanyak 4 (7,15%) dan bilateral 52 (92,85%). Temuan ini sesuai dengan penelitian Goderis (2014), infeksi CMV simtomatik disertai gangguan pendengaran bilateral ditemukan sebanyak 71,2% dan unilateral 28,8%.² Kurang dengar derajat ringan-sedang ditemukan sebanyak 8 (14,29%) dan derajat berat-sangat berat sebanyak 48 (85,71%). Hal ini sesuai dengan Goderis (2014) yang menemukan bahwa mayoritas anak (61,5%) dengan CMV simptomatik memiliki gangguan

TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	n	%
Umur		
0-1th	15	15,5
>1th	82	84,5
Jenis kelamin		
Laki-laki	60	61,9
Perempuan	37	38,1
Kurang dengar		
Tidak	41	42,3
Ya	56	57,7
Ringan – sedang	8	14,29
Berat – sangat berat	48	85,71
Jumlah telinga yang terganggu		
Unilateral	4	7,15
Bilateral	52	92,85
Laborat		
CMV +	59	60,8
Kadar IgG rendah (<25)	16	27,12
Kadar IgG tinggi (>25)	43	72,88
CMV -	38	39,2

pendengaran derajat sangat berat bilateral sehingga membutuhkan amplifikasi dan rehabilitasi pendengaran.²

Penelitian ini ditemukan subjek yang terinfeksi CMV sebanyak 59 (60,8%) dengan 48 (85,7%) kurang pendengaran. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Bernard dkk yang mendapatkan 52 anak dengan CMV, didapatkan kurang pendengaran sebanyak 48 (92,3%) dan 4 (7,7%) anak memiliki pendengaran normal.⁶

Infeksi CMV merupakan penyebab terbanyak dari gangguan pendengaran, gangguan perkembangan saraf, dan retardasi mental pada anak.⁷ Mekanisme kurang pendengaran yang disebabkan infeksi CMV hingga saat ini masih belum jelas. Halwachs-Baumann dalam artikel penelitiannya membahas tentang destruksi sel-sel epitel stria vaskularis akibat dari efek sitopatik CMV dan reaksi reaksi inflamasi.⁸ Penelitian ini menemukan bahwa infeksi CMV signifikan sebagai faktor resiko terjadinya kurang pendengaran ($p < 0,001$ RP 16,364 IK95% 5,9-45,31). Anak dengan infeksi CMV memiliki resiko kurang pendengaran 16,36x dibanding anak tanpa

TABEL 2
Infeksi CMV dan kadar IgG CMV berpengaruh terhadap kurang pendengaran

Variabel		Kurang Pendengaran				p	RP	IK 95%
		KP +		KP -				
		n	%	n	%			
CMV	Positif	48	81,4	11	18,6	<0,001*	16,364	5,9–45,31
	Negatif	8	21,1	30	78,9			
Kadar IgG	Tinggi	43	97,7	1	2,3	<0,001*	132,3	16,5–1058,01
	Rendah	13	24,5	40	75,5			

TABEL 3
Pengaruh infeksi CMV terhadap jumlah telinga yang terganggu

Variabel		Telinga yang terganggu				p	RP	IK 95%
		Bilateral		Unilateral				
		n	%	n	%			
CMV	Positif	45	93,8	3	6,3	0,470	2,143	0,195–23,602
	Negatif	7	87,5	1	12,5			

TABEL 4
Pengaruh kadar IgG CMV dengan derajat kurang dengar

Variabel		Derajat KP				p	RP	IK 95%
		Ringan – Sedang		Berat – Sangat berat				
		n	%	n	%			
Kadar IgG	Rendah	5	11,6	38	88,4	0,370	2,280	0,464–11,201
CMV	Negatif	3	23,1	10	76,9			

infeksi CMV. Temuan tersebut sesuai dengan penelitian Dumanch (2017) yang meneliti faktor risiko kurang pendengaran pada anak usia 3 tahun, CMV merupakan faktor risiko kurang pendengaran kongenital ($p=0,002$ OR=44,179 IK 95%= 5,720–341,250) dan kurang pendengaran terlambat (<3 tahun) dengan $p<0,001$ OR=98,042 IK95%=27,524–349,236.⁷ Hipotesis yang menjadi dasar mekanisme kurang pendengaran pada infeksi CMV adalah mutasi pada gen-gen tertentu. Dikutip dari Dobbie (2017), Kasztelewicz dkk (2017) menemukan 22 dari 72 bayi dengan diagnosis CMV terkonfirmasi dengan SNHL dan pembawa genotipe CCL2 rs13900 CT atau TT memiliki peningkatan risiko gangguan pendengaran saat lahir ($p=0,0028$ OR 3,59) dan usia 6 bulan $p=0,039$ OR=4,10).⁹

Penelitian melakukan analisis pengaruh infeksi CMV terhadap jumlah telinga yang terganggu, tidak didapatkan pengaruh yang signifikan antara infeksi CMV dengan jumlah telinga yang terganggu ($p=0,470$ RP 2,143 IK95% 0,195–23,602). Furutate dkk (2011) melakukan penelitian berkaitan dengan gambaran klinis KP pada anak yang terinfeksi CMV, disimpulkan bahwa infeksi CMV kongenital memainkan peran utama sebagai penyebab SNHL bilateral dan unilateral pada anak-anak. Sebanyak 9,0% dari SNHL dengan penyebab yang tidak diketahui (SNHL bilateral 8,7%; SNHL unilateral 9,1%) ditemukan disebabkan oleh infeksi CMV kongenital.¹⁰

Kadar IgG CMV berpengaruh signifikan terhadap KP ($p<0,001$ RP 132,3 IK95% 16,5–1058,01). Prevalensi KP

TABEL 5

Pengaruh CMV dan kadar IgG CMV terhadap umur dilakukan BERA pertama kali

Variabel		Umur				p	RP	IK 95%
		0-1 tahun		>1 tahun				
		n	%	n	%			
CMV	Positif	11	18,6	48	81,4	0,28	0,351	0,151-1,749
	Negatif	4	10,5	34	89,5			
Kadar IgG CMV	Tinggi	5	11,4	39	88,6	0,309	1,814	0,57-5,773
	Rendah	10	18,9	43	81,1			

pada anak dengan infeksi CMV mengalami peningkatan hingga 2 kali lipat pada usia 3 bulan hingga 5 tahun. Bila bayi mengalami infeksi CMV kongenital, antibodi IgG CMV akan memberikan hasil positif dengan titer yang semakin meninggi sampai bayi berusia 4-9 bulan.¹¹

Misono (2011) mengamati bahwa anak dengan CMV kongenital memiliki derajat kurang pendengaran yang lebih berat ($p=0,001$) dan progresif ($p=0,02$) dibandingkan dengan anak tanpa infeksi CMV kongenital.¹² Penelitian ini tidak menemukan pengaruh yang bermakna antara kadar IgG CMV terhadap derajat KP ($p=0,370$ RP 2,280 IK95% 0,464-11,201. Pemeriksaan IgG dipakai untuk mendeteksi infeksi yang terjadi di masa lampau. IgG muncul pada kadar yang rendah di awal perjalanan penyakit CMV primer, mulai meningkat pada minggu kedua sampai minggu keempat dan terus meningkat sampai bayi berusia 4-9 bulan, kemudian bertahan seumur hidup.¹³

Kadar IgG CMV tidak berpengaruh terhadap umur dilakukan pemeriksaan ($p=0,516$ RP 1,727 IK95% 0,543-5,499). Hal ini mungkin dikarenakan subjek pada penelitian ini telah berusia lebih dari 6 bulan sehingga telah mengalami peningkatan kadar IgG CMV yang menetap.

Infeksi CMV tidak berpengaruh signifikan terhadap umur dilakukan pemeriksaan pendengaran ($p=0,309$ RP=1,814 IK95% 0,57-5,773). Kurang pendengaran terkait CMV dapat terjadi saat lahir ataupun baru terjadi pada awal kehidupan (onset lambat) dan bersifat progresif. Infeksi CMV kongenital sering tidak terdeteksi karena sebagian besar bayi yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala pada saat lahir dan program skrining belum secara substansial terlaksana.¹⁴ Prevalensi kurang pendengaran pada anak dengan infeksi CMV mengalami peningkatan hingga 2 kali lipat pada usia 3 bulan hingga 5 tahun. Sedangkan pada anak usia di atas 6 tahun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara anak dengan infeksi CMV dengan kelompok kontrol.¹⁵

Keterbatasan pada penelitian ini adalah faktor risiko didapatkan dari anamnesis sehingga kepastian

data yang didapat kurang akurat. Toxoplasma, Rubela, dan Herpes simplek virus merupakan bagian dari infeksi TORCH yang memungkinkan terjadi bersamaan pada subyek dan merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan kurang pendengaran. Ketiganya tidak dilakukan pemeriksaan pada penelitian ini terkait dengan keterbatasan biaya. Perlu penelitian lebih lanjut dengan menambahkan pemeriksaan Toxoplasma, Rubela, Virus herpes simplek dan anamnesis faktor risiko lain yang diperkuat dengan data obyektif.

SIMPULAN

Infeksi CMV merupakan faktor risiko terjadinya kurang pendengaran pada anak yang dicurigai kurang pendengaran. Kadar Ig G CMV berpengaruh terhadap kejadian kurang pendengaran. Kadar IgG CMV tidak berpengaruh terhadap derajat kurang pendengaran dan usia saat terdiagnosis kurang pendengaran. Infeksi CMV tidak berpengaruh terhadap jumlah telinga yang terganggu dan usia saat terdiagnosis kurang pendengaran.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fowler KB, Boppana SB, editors. Congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in perinatology*; 2018;1(2):115-40.
2. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooze I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972-82.
3. Identifying Congenital Cytomegalovirus (CMV) Early in Life: Information for Healthcare Provider. 2017; 35:45-5.
4. Augustine AM, Jana AK, Kuruvilla KA, Danda S, Lepcha A, Ebenezer J, *et al.* Neonatal hearing screening Experience from a tertiary care hospital in Southern India. *Indian pediatrics*. 2014;51(3):179-83.
5. Pratama BF. Infeksi Cytomegalovirus kongenital. *Jurnal Kesehatan Melayu*. 2018;1(2):114-7.
6. Palma S, Roversi MF, Bettini M, Mazzoni S, Pietrosemoli P, Lucaccioni L, *et al.* Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. *Acta otorhinolaryngologica italica* 2019;39:40-5.
7. Dumanch KA, Holte L, O'Hollearn T, Walker E, Clark J, Oleson

- J. High risk factors associated with early childhood hearing loss: a 3-year review. *American journal of audiology*.2017: 1-14.
8. Halwachs-Baumann G. Congenital Cytomegalovirus Infection and Hearing Impairment. *Clin Res*. 2016;3(2):1029
9. Dobbie AM. Evaluation and management of cytomegalo virus associated congenital hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*.2017;25:390-5.
10. Furutate S, Iwasaki S, Nishio S, Moteki H, Usami S. Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. *Acta Oto-Laryngologica*, 2011; 131: 976-982.
11. Rampengan NH. Diagnosis infeksi sitomegalovirus pada bayi dan anak. *Jurnal Biomedik*.2015;7(3):137-43.
12. Misono S, Sie KC., Weiss NS., Huang M, Boeckh, Norton SJ, *et al*. Congenital cytomegalovirus infection in pediatric hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(1):47-53.
13. Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus Infections. *Pediatrics in Review*.2007;28 (3): 92-100.
14. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen K E, Woodruff JL, *et al*. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics*. 2017;139 (2):1-7.
15. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, *et al*. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017;138(1):57-65.