

Infections and Tropical Disease Working Group of Indonesia Pediatric Society
in collaboration with
Indonesian Pediatric Society (IPS) - Banten Branch



1st Annual Scientific Meeting
pediatric
INFECTIOUS
DISEASE 2018

PROCEEDING BOOK

Tangerang, October 27-28th 2018

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh buku dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Tahun 2018

Isi diluar tanggung jawab Badan Penerbit IDAI

ISBN 978-602-0883-04-5



SAMBUTAN

Ketua IDAI Cabang Banten

Rekan-rekan yang terhormat,

Assalamu'alaikum wr. wb.

UKK Infeksi dan Penyakit Tropis bekerja sama dengan Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang Banten dengan bangga menghadirkan *The First Annual Scientific Meeting of Pediatric Infectious Diseases*, pendidikan kedokteran berkelanjutan yang memberikan progress terkini dalam bidang Penyakit Infeksi Anak.

Dalam kegiatan akan disajikan topik-topik terkini mengenai penyakit infeksi pada anak, terutama dalam penerapan praktis diagnosis dan talaksana pasien. Terlibat sejumlah pembicara nasional dan internasional dalam pertemuan ini.

Selain presentasi dari pembicara nasional dan internasional, peserta dari berbagai daerah di Indonesia diberikan kesempatan untuk mempresentasikan penelitian dan laporan kasusnya yang sesuai dengan topik dalam sesi presentasi ilmiah.

Akhirnya, kami berharap pertemuan ini akan meningkatkan pengetahuan dan kompetensi seluruh dokter anak di Indonesia.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Dr. Didik Wijayanto SpA

Ketua Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang Banten

DAFTAR ISI

Sambutan Ketua IDAI Cabang Banten	iii
Sambutan Ketua Panitia.....	iv
Kata Pengantar.....	v

NASKAH LENGKAP

Road Map Eliminasi Difteri di Indonesia.....	1
<i>Ismoedijanto</i>	
Anak dengan <i>Non-Blanching Rash</i> : Kewaspadaan Terhadap Infeksi Meningococcus	3
<i>Yulia Iriani</i>	
Perjalanan Wisata yang Aman Bersama Bayi dan Anak	10
<i>Ari Prayitno</i>	
<i>Pearls & Pitfall in Dengue Diagnosis & Management</i>	21
<i>Sri Rezeki Hadinegoro</i>	
Infeksi Streptokokus Group A	30
<i>Debbie Latupeirissa</i>	
Peranan Kotrimoksasol dalam Terapi Toksoplasmosis pada Anak	33
<i>Hindra Irawan Satari, Rilie Armella</i>	
Munculnya Kembali Penyakit Pertusis.....	41
<i>Alex Chairulfatah</i>	
Gansiklovir dan Valgansiklovir untuk Tatalaksana dan Profilaksis Infeksi Cytomegalovirus	47
<i>Edi Hartoyo</i>	
Prinsip Pengendalian dan Pecegahan Resistensi Antibiotik	62
<i>Irene Ratridewi Huwae</i>	
Bad and Superbugs: The Problem of Antibiotic Resistance.....	70
<i>Anggraini Alam</i>	
Aplikasi Kilinis Biomarker Laboratorium untuk Penyakit Infeksi di Sarana Kesehatan Terbatas	75
<i>Kiki MK Samsi</i>	

he Art of Managing Fever: It's Our Daily Problem 81
la Safitri Laksono

ABSTRAK

- A Rare Case of Tuberculosis and Leprosy Coinfection in A Papuan Child..... 87**
Widdy Winarta¹, Imanuel Yulius Malino²
- Influencing Factors of the Completeness of Pneumococcal Immunization in Children..... 89**
Ahmad Ismatullah¹, Ahmad Farishal¹
- Cholera-Like Diarrhea in A 1-Year-Old Boy Due To *Klebsiella Ornithinolytica* Infection : Case Report..... 91**
Okti Rahmawati¹, Lukman Oktadianto²
- Recurrent Pneumonia on Infant with Pierre Robin Syndrome and Atrial Septal Defect: a Case Report..... 93**
Atmojo N.M.P¹, Pratiwi A.N¹, Anam M.S^{2,3}, Dadiyanto D.W^{2,3}, Lokida D¹, Farida H^{1,2}
- Management of Newborn Exposed to Maternal with HIV Infection in Primary Healthcare : A Case Report..... 95**
Ramacil Afsan A¹. Notoprawiro¹
- Clinical and Laboratory Characteristics of Children with Dengue Infection in Dr. H. Marsidi Judono General Hospital..... 96**
Maria Franciska¹, Daniel Surjadinata², Deasyka Yastani¹, Stevia Verdiana Lauwrenz¹, Elizabeth Cindy Isawan¹, Cyntya Harlyana¹
- Rare Presentation of Large Retropharyngeal Abscess in 4Th Months Old Exclusively Breast-Fed Infant: A Case Report 98**
Ernestine Vivi Sadeli¹, Melanie Widjaja²
- Abdominal Tuberculosis in 15-Year-Old Boy with Splenic Granulomatous Disease Presented by Localized Peritonitis: A Rare Case Report..... 100**
Jerrell Francie¹, Giovanni Gilberta¹, Susilawati²
- Quality of Live in Pediatric HIV Patients At HIV Children Orphanage, Surakarta 102**
Fitriani Ikhsaniatun, Rustam Siregar, Husnia Auliyatul Umma

Case Report: Weil's Disease with Multiple Organ Failure in A Child Living in Dengue Endemic Area	103
<i>Dewi Lokida^{1,2}, Arif Budiman¹, Udjiani Edi Pawitro¹, M. Hussein Gasem³, Muhammad Karyana^{3,4}, Herman Kosasih³ and Sophia Siddiqui⁵</i>	
Overview of Parents' Perception of Antipyretics Usage in Post-Immunization Fever	105
<i>Ahmad Ismatullah¹, Ahmad Farishal¹</i>	
Case Series of Diphtheria with Cardiac Complication in Under Vaccinated Children	107
<i>Mega O. Syafendra¹, Desrinawati M. Amin, Dedet Hidayati, Josephine Sibarani, Nur Aliza</i>	
Wound Myiasis of the Scalp: A Case Report	108
<i>Rien Anggraini Razak¹, Firdaus Fabrice Hannanu², Fith Dahlan³, Albert Julison⁴</i>	
Encelopathy Varicella with Hemorrhagic Bullas in an Immunocompromised Patient: A Case Report	110
<i>Syifa Armenda¹, Ida Safitri Laksanawati², Eddy Supriyadi³</i>	
Pleural Effusion Due to Varicella Infection : A Rare Complication in Neonatal : A Case Report	112
<i>Jimmy Nyomin¹, Ria Yoanita²</i>	
Slow Progression of HIV Infection in Adolescent with Vertically Transmitted Infection: A Case Report.....	114
<i>Lilisianawati, Syifa Armenda, Tiris Widawati, Ida Safitri Laksono,</i>	
Reccurent Mixed Malaria Infections in A Down Syndrome Child with Acute Myeloblastic Leukemia: Unusual Presentation	116
<i>Suryadi NN Tatura¹, Handoko Lowis², Stefanus Gunawan^{3,4}, Max FJ Mantik^{3,4}, Joseph Tuda⁵</i>	
Qualitative Analysis of Antibiotics Usage with Gyssens Methods in Pediatric Ward at Dr. Saiful Anwar Hospital Malang	118
<i>Savitri Laksmi Winaputri, Irene Ratridewi</i>	
Three Weeks Symptomatic Urinary Tract Infection in 3.5 Year Old Girl	120
<i>Stephanie D. Susilowati</i>	
Relationship Between Fat Children and Severity of Dengue Hemorrhagic Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis	121
<i>Arie Surya Nugrahaeni MD¹, Rina Kartika Anggraini MD²</i>	

- Delayed Recognition of Congenital Syphilis in Baby Born to Mother with Genital Warts: A Case Report.....** 123
Syifa Armenda, Alifah Anggraini, Tunjung Wibowo, Ida Safitri Laksono
- Severe Cases of Probable Pertussis in Young Infants: A Case Series.....** 125
Lilisianawati, Ratni Indrawanti, Eggi Arguni, Ida Safitri, Nurnaningsih, Desy Rusmawatiningtyas
- Concurrent Infection with Dengue and Malaria.....** 127
Fadhilah Syekh Abubakar, Herry D Nawing, Ninny Meutia Pelupessy
- Early Detection of Congenital Syphilis in A Newborn Baby with Syphilis Mother: A Case Report.....** 128
Muh.Alfian Jafar, Herry D Nawing, Ninny Meutia Pelupessy
- Cerebral Malaria with Disseminated Intravascular Coagulation in A Child.....** 130
Suryadi NN Tatura¹, Noldy Octovianus², Stefanus Gunawan³, Jose M Mandei⁴, Ari L Runtunuwu⁵
- Meningitis in Infant Caused by Neisseria Meningitidis with Early Symptoms of Bronchopneumonia and Other Pathognomonic Signs.....** 132
Puspa Dewi I¹, Budiman A², Puji Rahayu W², Lokida D^{1,2}, Kosasih H¹
- Pulmonary Tuberculosis with Central Nervous System Complication in Severe Malnutrition Children** 134
Aris Rivaldi Wicaksono, Lanny Christine Oulton, Debbie Latupeirissa, and Alinda Rubiati Wibowo.
- Characteristics Paediatric Patients of Typhoid Fever at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar** 135
Herlina, Ninny Meutia Pelupessy, Herry D.Nawing
- Relationship Between C-Reactive Protein and Coagulation Factors Disorder in Children with Sepsis** 137
Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura
- Successfull Treatment of Disseminated Intravaskular Coagulation Due to Cytomegalovirus and Lung Tuberculosis Infection in A Young Infant.....** 139
Asyraf Djamaludin, Herry D. Nawing, Ninny Meutia Pelupessy

Gansiklovir dan Valgansiklovir untuk Tatalaksana dan Profilaksis Infeksi Cytomegalovirus

Edi Hartoyo

Abstrak

Cytomegalovirus (CMV) adalah penyebab paling sering infeksi konginetal diseluruh dunia dengan insiden dinegara berkembang sekitar 0,6-0,7% dari semua kelahiran hidup. Beban penyakit yang berhubungan dengan CMV konginetal sangat besar oleh karena penyebab non genetik yang sering menyebabkan sequele gangguan pendengaran Sensorineural Hearing loss (SNHL) dan penyebab penting kecacatan pada anak. Pada sebagian besar kasus infeksi CMV asimptomatik dan skrining rutin belum merupakan prioritas. Tatalaksana dengan antivirus seperti ganciclovir dan valganciclovir saat ini masih menjadi tantangan oleh karena efek samping yang besar. Ganciclovir adalah analog nukleosida dari guanosin dan merupakan antivirus pertama yang ditemukan memiliki melawan CMV

Kata kunci: Ganciclovir dan valganciclovir, infeksi CMV

Ganciclovir dan Valganciclovir

Farmakodinamik

Ganciclovir adalah analog nukleosida dari guanosin dan obat antiviral pertama yang bisa untuk mengobati infeksi cytomegalovirus. Gansiklovir juga memiliki aktivitas melawan anggota lain dari keluarga Herpesviridae, termasuk virus herpes simplex 1 dan 2, virus Epstein Barr, virus herpesvirus-6 dan varicella zoster manusia. Gansiklovir tersedia dalam sediaan intravena dan oral, meskipun bentuk oral memiliki bioavailabilitas yang buruk (<10%). Gansiklovir dapat menembus dengan baik ke SSP dan dieliminasi melalui ginjal. Gansiklovir telah disetujui untuk digunakan dalam pengobatan retinitis CMV dan untuk pencegahan infeksi CMV pada penderita transplantasi. Selain itu, gansiklovir sering digunakan secara *off-label* untuk pengobatan infeksi CMV bawaan, pada neonatal dan bentuk infeksi CMV lainnya yang didapat. Aktivitas antivirus gansiklovir dalam bentuk gansiklovir trifosfat, yang diubah

dari gansiklovir melalui fosforilasi oleh virus di intraseluler. Fosforilasi terjadi pertama melalui viral kinase (UL97), yang menghasilkan konsentrasi tripfosfat gansiklovir dengan aktivitas ± 10 kali lipat lebih tinggi pada sel yang terinfeksi CMV. Gansiklovir tripfosfat menghambat DNA polimerase virus (UL54) dan juga memperlambat pemanjangan DNA. Resistensi terhadap gansiklovir paling sering disebabkan oleh mutasi pada gen UL97, yang menghambat terjadinya fosforilasi pertama yang diperlukan untuk menghasilkan bioaktivasi gansiklovir. Selain itu, resistensi dapat muncul dari mutasi pada gen UL54, yang mengkode DNA polimerase virus dan merupakan target aktivitas tripfosfat gansiklovir. Mutasi pada gen UL54 juga dapat memberikan resistansi terhadap foscarnet dan cidofovir, selain gansiklovir.

Valgansiklovir adalah progestin L-valine ester dari gansiklovir dengan sediaan oral dan sebagai tablet dalam upaya untuk mengatasi bioavailabilitas rendah dari gansiklovir oral. Bioavailabilitas oral valgansiklovir telah dilaporkan menjadi $\sim 60\%$. Valgansiklovir dengan cepat diubah menjadi gansiklovir oleh esterase usus dan hati, setelah itu mengalami fosforilasi menjadi gansiklovir tripfosfat. Karena valgansiklovir memiliki metabolik akhir yang sama dengan gansiklovir, mutasi pada UL97 dan UL54 dapat memberikan resistansi terhadap valgansiklovir. Satu-satunya indikasi pada anak yang disetujui FDA untuk valgansiklovir adalah untuk pencegahan penyakit CMV pada transplantasi ginjal dan jantung. Namun, penggunaan off-label adalah umum untuk pengobatan penyakit CMV konginetal, infeksi pada transplantasi organ padat dan pencegahan transplantasi sistema hematopoetik.

Menurut penelitian Lukacova dkk gansiklovir mempunyai sifat fisikokimia dan transpor aktif melalui :

- Gansiklovir secara aktif diangkut dari darah ke ginjal dan dari ginjal ke tubulus ginjal, serta dari hati dan usus ke dalam darah
- Pembersihan gansiklovir diginjal oleh filtrasi glomerulus dan sekresi aktif oleh system biliaris
- Valgansiklovir mengalami ambilan aktif ke dalam enterosit, hati, dan ginjal
- Metabolisme valgansiklovir untuk membentuk gansiklovir terjadi di enterosit, hati dan ginjal
- Pembersihan valgansiklovir adalah dengan konversi ke gansiklovir dan filtrasi secara pasif oleh ginjal

Farmakokinetik

Secara keseluruhan, profil farmakokinetik gansiklovir pada bayi dengan orang dewasa sama, dengan waktu paruh eliminasi kira kira 3 jam, volume distribusi $0,7 \text{ L / kg}$. Sebuah studi awal oleh Nigro dkk, memberikan ganciclovir 5 mg/ kgbb dua kali sehari selama 2 minggu tidak bisa untuk mencegah terjadinya

sequele neurologi (hasil hanya 33% yang tanpa sequele neurologi) pada kelompok pertama, sedangkan pada kelompok kedua menerima gansiklovir intravena pada 15 mg / kg empat kali sehari selama 2 minggu, diikuti oleh 10 mg / kg tiga kali setiap minggu selama 3 bulan. Hasil pada kelompok kedua semua anak hasil kultur negative dan hanya 1% yang mengalami gejala sisa neurologis. Ini yang menunjukkan bahwa pengobatan yang lebih lama mungkin lebih efektif. Penelitian Lombardi dkk membandingkan pemberian 6 mg/kgbb/kali ganciclovir intravena dengan 16 mg/kgbb/kali valganciclovir oral selama 6 minggu mempunyai efektivitas yang sebanding dalam menurunkan *viral load* pada akhir pengobatan.

Reaksi Obat

Gansiklovir dan valgansiklovir diketahui menyebabkan neutropenia, terutama jika diminum bersamaan dengan mycophenolate mofetil dan azathioprine. Perlu perhatian dan pemantauan ketika meresepkan obat-obatan ini bersama serta pemantauan jumlah sel darah putih. Gansiklovir juga telah dilaporkan memiliki interaksi dengan obat antiretroviral zidovudine yang menghasilkan peningkatan AZT. Pembersihan gansiklovir di ginjal juga menurun $22 \pm 20\%$ ketika diberikan dengan probenecid. Terakhir, kejang umum juga telah dilaporkan di antara pasien yang menerima gansiklovir dan imipenem-cilastatin.

Dosis

Gansiklovir merupakan antivirus yang digunakan secara intravena (IV) untuk mengobati cytomegalovirus (CMV) pada pasien immunocompromised dan untuk mencegah penyakit CMV di transplantasi organ padat. Valgansiklovir adalah turunan valine ester dari gansiklovir yang memberikan bioavailabilitas oral yang lebih baik dengan keamanan dan efektivitas yang baik dalam pencegahan penyakit CMV pada pasien transplantasi dewasa ketika diberikan sebagai dosis 900 mg per hari. Valgansiklovir, prodrug tidak aktif, dimetabolisme untuk membentuk gansiklovir aktif melalui esterase valacyclovirase, yang diekskresikan dalam enterosit, hepatosit, dan ginjal, sedangkan rute eliminasi gansiklovir adalah melalui ginjal melalui filtrasi glomerular dan sekresi tubular aktif.

Untuk perhitungan dosis ini didasarkan pada perhitungan pengeluaran kreatinin (CrCLS) dan luas permukaan tubuh pasien (BSA) ($\text{dosis} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) terutama pada anak. Untuk anak di bawah 4 bulan farmakokinetik dan farmakodinamik belum diketahui terutama pemberian gansiclovir untuk profilaksis transplantasi organ.

Dosis untuk pengobatan CMV kongenital adalah sebagai berikut:
Valgansiklovir oral: 16 mg / kg per dosis diberikan dua kali sehari selama 6 bulan
IV gansiklovir: 6 mg / kg per dosis diberikan dua kali sehari

Efek Samping

Efek samping dan pemantauan yang direkomendasikan:

- Efek samping yang paling umum yang terkait dengan penggunaan gansiklovir pada neonatus dan bayi adalah neutropenia yang reversibel dengan penghentian pengobatan. Pada anak-anak yang lebih tua, penerima transplantasi sumsum tulang, gangguan fungsi ginjal adalah efek samping yang paling sering. Pada model hewan coba gansiklovir telah dilaporkan bersifat mutagenik, karsinogenik, teratogenik dan menyebabkan toksisitas reproduktif yang ireversibel, tetapi penelitian pada manusia dengan follow up yang lama masih diperlukan untuk menilai risiko efek samping. Hitung neutrofil absolut harus dimonitor setiap minggu untuk 6 minggu pertama, jika stabil pada 8 minggu dan kemudian setiap bulan untuk sisa pengobatan.
- Valgansiklovir biasanya ditoleransi dengan baik pada bayi, beberapa penelitian melaporkan tidak ada efek samping. Namun, neutropenia, anemia, hiperbilirubinemia, alanine aminotransferase abnormal dan trombositopenia telah dilaporkan.

Infeksi CMV

Epidemiologi

Cytomegalovirus (CMV) adalah herpesvirus yang ditularkan melalui kontak interpersonal melalui saliva, darah, sekresi genital, urin atau ASI yang menginfeksi sekitar 90% populasi Amerika Serikat pada usia dekade kedelapan dan bersifat laten di monosit dan granulosit. Transmisi infeksi CMV yang baru pada ibu atau reaktivasi pada janin dapat terjadi pada semua usia gestasi, sehingga menyebabkan CMV kongenital. Angka prevalensi infeksi CMV berhubungan dengan kondisi kehidupan, pola mengasuh anak, dan perilaku seksual. Prevalensi infeksi CMV lebih tinggi pada negara berkembang dan pada kelompok masyarakat sosioekonomi rendah di negara maju. Infeksi CMV pada bayi muda adalah akibat paparan pada saat perinatal, paparan CMV dari infeksi genital ibu pada saat proses persalinan dan konsumsi ASI yang terinfeksi CMV. Sebanyak 60-70% bayi terinfeksi CMV akibat adanya konsumsi ASI pada wanita yang seropositif. Bayi yang terinfeksi CMV akan berperan sebagai pembawa virus dan dapat menularkan CMV kepada bayi lain, anak dan dewasa melalui saliva dan urin yang terinfeksi. Berdasarkan

kepuustakaan sebanyak 50% bayi muda dan anak di fasilitas perawatan anak dapat menularkan CMV kepada anak dan para pekerja. Pada remaja dan dewasa muda terdapat kemungkinan infeksi CMV berhubungan dengan aktivitas seksual sehingga CMV dianggap sebagai infeksi menular seksual. Infeksi CMV kongenital terjadi pada 0,5-1,5% kelahiran di Amerika Serikat. Angka infeksi CMV kongenital pada populasi Afrika dilaporkan sebanyak 2%. Infeksi CMV dapat terjadi pada janin walaupun infeksi maternal terjadi sebelum konsepsi. Pada penelitian di negara dengan sosioekonomi rendah, terutama Afrika-Amerika tercatat bahwa terjadi infeksi CMV kongenital pada 1% janin dengan ibu dengan seropositif pada saat kehamilan anak sebelumnya (rata-rata 2,5 tahun sebelumnya). Pada kelompok sosioekonomi pertengahan, infeksi CMV kongenital pada ibu yang kebal lebih jarang (0,2%). Penyebab terjadinya infeksi CMV kongenital pada janin dengan ibu yang kebal belum jelas. Hal ini mungkin dapat disebabkan adanya reaktivasi virus laten selama kehamilan, infeksi kronis, atau reinfeksi strain baru.

Gejala Klinis

1. Imunokompromais

Tingkat berat ringan manifestasi klinis infeksi CMV tergantung dengan status imun. Pada individu dengan resipien *allograft* sel hematopoietik dapat terjadi infeksi menyeluruh dan manifestasi klinis multipel pada organ hepar, paru, gastrointestinal dan sistem saraf pusat. Pada pasien dengan sistem imun yang lebih baik, misalnya pada resipien transplantasi organ, infeksi CMV dapat menimbulkan gejala demam, abnormalitas laboratorium seperti leukopenia dan trombositopenia, serta gangguan fungsi hepar yang ringan.

Pada pasien AIDS, sebagian besar gejala infeksi CMV muncul ketika jumlah CD4 dibawah 100/mcL. Pada pasien AIDS manifestasi klinis yang berhubungan dengan CMV adalah retinitis, esophagitis dan colitis, komplikasi yang jarang terjadi adalah ensefalitis, neuropati perifer, hepatitis, dan pneumonitis.

2. Infeksi konginetal

Infeksi CMV kongenital yang terjadi secara transplasenta dapat bersifat simptomatik dan asimptomatik pada neonatus. Sebagian besar bayi dengan infeksi CMV kongenital bersifat asimptomatik pada saat lahir (CMV kongenital asimptomatik adalah adanya CMV di berbagai cairan tubuh pada usia 3 minggu pertama kelahiran tetapi tidak terdapat gejala klinis dan kelainan pada hasil laboratorium serta pencitraan). Infeksi CMV kongenital yang simptomatik pada usia kehidupan awal hanya terjadi pada 7-10% kasus.

Transmisi pada janin akan lebih sering terjadi pada infeksi CMV primer, walaupun Infeksi CMV non-primer juga dapat mengakibatkan transmisi pada janin. Infeksi non-primer dapat berupa reaktivasi infeksi laten atau reinfeksi strain yang baru pada wanita seropositif. Gejala CMV kongenital dan sekuele perkembangan neurologis jangka panjang dapat terjadi pada janin dengan infeksi CMV primer atau rekuren. Infeksi CMV kongenital akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas, dengan angka kematian 4% pada bayi yang

Tabel 1. Gejala klinis dan laboratorium infeksi kongenital (Boppana SB dkk)

Clinical and Laboratory Abnormalities in Symptomatic Congenital CMV Infection	
Clinical	Finding Frequency (%)
Petechiae	76
Neurologic- one or more of the following:	68
Microcephaly	53
Lethargy/hopotonia	27
Poor suck	19
Seizures	7
Jaundice	67
Hepatosplenomegaly	60
Small for Gestational Age (Weight <10 percentile)	50
Prematurity (<38 weeks gestation)	34
Clinical Finding	Frequency (%)
Elevated ALT (>80 units/L)	83
Thrombocytopenia:	
<100 × 10 ³ /mm ³	77
<50 × 10 ³ /mm ³	53
Conjugated hyperbilirubinemia:	
Direct bilirubin >2 mg/dL	81
Direct bilirubin >4 mg/dL	69
Hemolysis	51
Increased CSF protein (>120 mg/dL)	46

terinfeksi pada usia 6 minggu. Sebuah metaanalisis menemukan sekitar 58% bayi dengan infeksi CMV simptomatik dan 14% infeksi CMV asimtomatik 14% mempunyai sekuele yang permanen.

Gejala klinis dan kelainan laboratorium yang dapat terjadi pada infeksi CMV kongenital simptomatik dapat dilihat pada Tabel 1.

Sekuele terjadi pada 4-5,8% bayi yang mengalami infeksi CMV kongenital. Sekuele yang dapat terjadi adalah gangguan pendengaran sensorineural, gangguan penglihatan, retardasi mental, kejang, palsy serebral, defisit penglihatan, atau keterlambatan perkembangan.

3. Infeksi Perinatal

Infeksi perinatal dapat terjadi selama proses persalinan atau melalui ASI yang mengandung CMV. Pada hampir semua kasus, infeksi perinatal tidak berhubungan dengan manifestasi klinis dan sekuele jangka panjang. Pada kasus yang jarang terjadi, yaitu infeksi CMV perinatal pada bayi prematur atau bayi yang lahir pada wanita yang tidak kebal, dapat terjadi manifestasi klinis yang berat, infeksi menyeluruh yang berhubungan dengan gangguan organ dan kematian.

Diagnosis

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi CMV di maternal, janin, dan neonatal terdapat pada Tabel 2

Diagnosis definitif dari infeksi CMV kongenital adalah ditemukannya virus pada usia sebelum 3 minggu. Indikasi dilakukannya pemeriksaan infeksi CMV kongenital, antara lain:

- Adanya kecurigaan infeksi CMV maternal saat kehamilan
- USG janin menunjukkan infeksi CMV dengan adanya *intrauterine growth retardation* (IUGR), hidrops fetalis, abnormalitas otak, hepatomegali/splenomegaly/kalsifikasi visceral, ukuran plasenta yang membesar.
- Infeksi HIV pada ibu
- Infeksi CMV yang ditemukan pada plasenta
- Gejala CMV pada bayi, yaitu Kecil Masa Kehamilan (KMK), kejang, mikrosefali, letargi/hipotonia/refleks hisap buruk, trombositopenia, petekie/purpura, ikterik, hiperbilirubinemia, hepatomegali/splenomegali, pneumonitis, korioretinitis
- Gangguan pendengaran atau adanya tuli sensorineural
- Imunodefisiensi primer

Tabel 2. Metode Pemeriksaan untuk Diagnosis Infeksi CMV (Buonsenso dkk)

Tipe Pasien	Metode Pemeriksaan	Keterangan
Infeksi maternal	Serokonversi IgG (adanya IgG spesifik CMV di serum wanita hamil yang sebelumnya negatif) Adanya IgM anti-CMV dan antibodi IgG Tes aviditas CMV (mengukur kapasitas ikatan antibodi IgG CMV)	Sampel darah ibu yang digunakan sebanyak 2x dengan jarak 2-3 minggu. IgM dapat terdeteksi pada kasus reaktivasi atau reinfeksi, faktor pengganggu adalah IgM faktor rheumatoid atau antigen sel; positif palsu akibat infeksi virus lain (virus B19, virus Epstein Barr) Aviditas yang rendah menunjukkan infeksi maternal yang baru terjadi, tetapi nilai ambangnya berbeda dengan metode virologi
Infeksi fetal	Amniosintesis untuk mengidentifikasi CMV dengan metode <i>polymerase chain reaction</i> (PCR)	Tes dilakukan setelah usia kehamilan 21 minggu dan setelah 5-6 minggu onset infeksi. Indikasi: abnormalitas USG; kecurigaan serologis dari infeksi maternal yang baru terjadi
Infeksi neonatal	Kultur atau pemeriksaan CMV-DNA di urin, darah, swab tenggorokan, cairan serebrospinal menggunakan teknik PCR	Jika infeksi ditegakkan, klasifikasikan sebagai simptomatik atau asimtomatik dan dilakukan <i>follow up</i> pada bulan ke 1, 3, 6, dan 12 serta setiap tahun sampai anak berusia sekolah untuk mendeteksi sekuele dengan onset lambat.

Tabel 3. Metode Pemeriksaan untuk Diagnosis Infeksi CMV Buonsenso dkk)

Metode Pemeriksaan	Keterangan
Audiologi	Pemeriksaan <i>auditory brainstem-evoked response</i> (ABR)
Pediatrik	Evaluasi pediatrik, mencakup riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik dan tumbuh kembang
Laboratorium	Isolasi CMV di urin atau PCR untuk mengkonfirmasi diagnosis Pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis Tes fungsi hati BUN dan kreatinin serum Pemeriksaan CMV secara PCR Pemeriksaan cairan serebrospinal
Pencitraan	USG kepala Dapat dipertimbangkan CT scan atau MRI
Oftalmologi	Pemeriksaan funduskopi
Otolaringologi	Dilakukan pada bayi dengan tuli sensorineural

Tatalaksana

Terapi infeksi CMV yang asimtomatik pada individu normal tidak direkomendasikan. Sebagian besar infeksi postnatal asimtomatik pada bayi cukup bulan tidak memerlukan terapi, tetapi pada bayi prematur atau berat lahir rendah dengan infeksi serius diperlukan terapi antiviral. Terapi antiviral juga diberikan pada anak imunokompromais dengan infeksi CMV.

Infeksi CMV Kongenital

Pada neonatus dengan infeksi CMV kongenital yang simptomatik memiliki keadaan yang berat dan mengancam jiwa, oleh karena itu diperlukan terapi antiviral dan suportif seperti terapi cairan, transfusi platelet dan produk darah, oksigenasi, nutrisi, dan terapi antibiotik untuk infeksi bakteri sekunder.

Lini pertama terapi antiviral pada neonatus dengan infeksi CMV kongenital adalah *ganciclovir* intravena dan *valganciclovir* oral. Pengobatan menunjukkan hasil yang baik jika dimulai pada 3 bulan pertama kehidupan.

Efek samping yang signifikan dari terapi antiviral pada bayi adalah neutropenia. Efek neutropenia lebih jarang pada valgansiklovir dibandingkan gansiklovir (21% dibandingkan 65%). Neutropenia sering terjadi pada bulan pertama terapi, dengan tanpa peningkatan toksisitas setelah 6 minggu terapi. Efek samping lainnya adalah hepatotoksitas dan trombositopenia. Efek samping jangka lama belum ada dilaporkan pada bayi yang diterapi gansiklovir atau valgansiklovir. Pada penelitian di hewan menunjukkan adanya gonadotoksitas dan karsinogenisitas.

Obat antiviral lainnya seperti *foscarnet* dan *cidofovir* diindikasikan untuk infeksi CMV yang refrakter, resistensi atau toksisitas *ganciclovir*, dan adanya infeksi bersamaan dengan adenovirus.

Rekomendasi dimulainya terapi antivirus pada infeksi CMV kongenital berdasarkan *European Society for Paediatric Infectious Disease* (ESPID) adalah:

- Bayi dengan adanya bukti penyakit SSP harus diterapi dengan antivirus (Kualitas A, Kekuatan Rekomendasi 1). Durasi terapi selama 6 bulan (Kualitas B, Kekuatan Rekomendasi 2).
- Bayi tanpa bukti klinis/laboratorium yang menunjukkan infeksi CMV tidak diberikan terapi antivirus (Kualitas D, Kekuatan Rekomendasi 1).
- Bayi dengan bukti adanya penyakit yang mengancam jiwa/gagal organ berat/gagal multiorgan harus diterapi dengan antivirus (Kualitas B, Kekuatan Rekomendasi 1).
- Obat lini pertama adalah valgansiklovir oral. Gansiklovir intravena diberikan pada bayi yang tidak dapat mentoleransi obat oral atau gangguan absorpsi saluran cerna (Kualitas A, Kekuatan Rekomendasi 1).
- Bayi dengan penyakit CMV *mild*, tidak diterapi dengan antivirus (Kualitas C, Kekuatan Rekomendasi 2).
- Bayi dengan penyakit CMV *moderate*, penentuan dimulainya terapi antivirus berdasarkan kasus per kasus dengan klinisi yang memiliki pengalaman menangani bayi dengan infeksi CMV kongenital (spesialis penyakit infeksi anak) (Kualitas B, Kekuatan Rekomendasi 2).
- Bayi dengan tuli sensorineural diterapi dengan antivirus. Tujuan terapi adalah lebih untuk menjaga fungsi pendengaran, dibandingkan

meningkatkan pendengaran (apabila sudah terjadi kerusakan) (Kualitas C, Kekuatan Rekomendasi 1).

- Durasi terapi antivirus selama 6 bulan pada bayi dengan indikasi terapi (Kualitas B, Kekuatan Rekomendasi 2).

Ringkasan rekomendasi terapi antivirus pada bayi dengan infeksi CMV kongenital dapat dilihat pada Tabel dibawah

Tabel 4. Ringkasan Rekomendasi Terapi Antivirus

Disease Manifestation	Treatment recommendation	Level of Evidence
Consensus CNS Disease Microcephaly, CNS Calcification, Chorioretinitis, White matter change (or other abnormalities on MRI† consistent with CMV disease)	Ganciclovir, valganciclovir, duration 6 months	Treatment : Quality A, strength 1 (to treat) Duration : Quality B, strength 2
Other "severe" disease (includes life threatening or severe single organ or multi organ non CNS disease)	Ganciclovir, valganciclovir: minimum of 6 weeks, up to 6 months‡	Treatment : Quality B, strength 1 Duration : Quality B, strength 2
"Mild" disease, isolated or transient disease (ig: jaundice, petechiae, SGA in isolation, max 2 abnormalities)	No treatment	Treatment : Quality C, strength 2 (for no treatment)
No clinical or biochemical finding of disease (± detectable CMV viremia)	No treatment	Treatment : Quality D, strength 1 (for no treatment)
Majority opinion : but not consensus isolated hearing deficit§	Ganciclovir, valganciclovir: duration 6 months [¶]	Treatment : Quality C, strength 1
"Moderate" disease (see text for definition : eg. multiple minor findings consistent with cmv disease)	Consider treatment after discussion with specialist Duration : minimum of 6 weeks and up to 6 months	Duration : Quality C, strength 2 Treatment: Quality C, strength 2 Duration Quality B, strength 2

This is currently only evidence for starting treatment in the first month of life

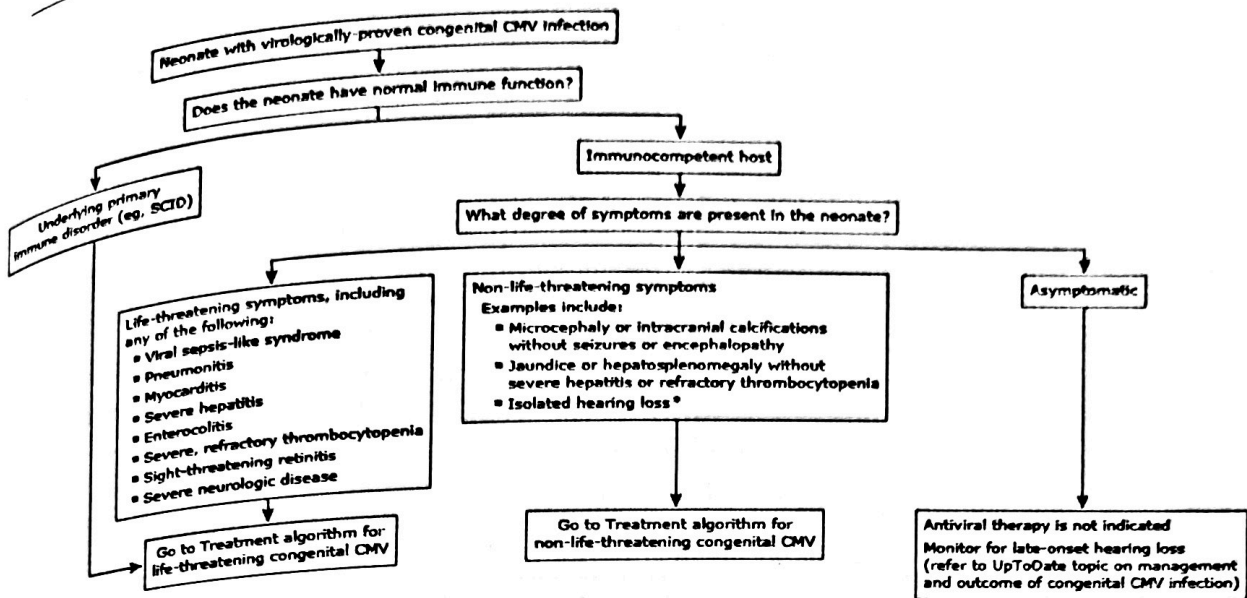
[¶] Limited evidence without full consensus see text for further description

† In the case of isolated, non specific MRI findings that are not consistent with CCMV disease, it was agreed that treatment is not necessary indicate

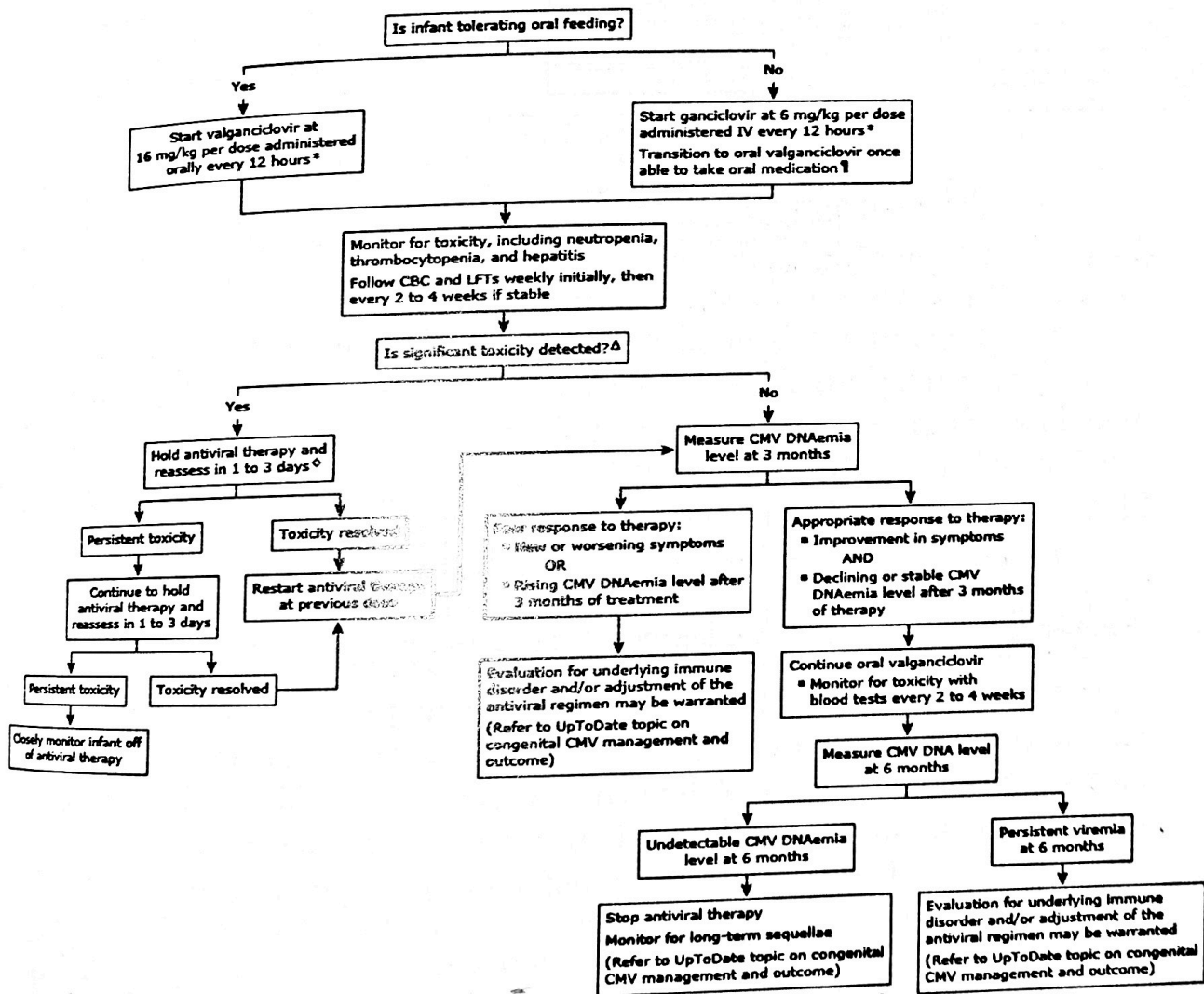
‡ It was suggested (without consensus) that treatment might continue in this group until the under-line clinical manifestation of disease (eg, hepatitis) resolve because benefit of 6 months treatment is unclear

§ No studies address this particular group, although included in eligibility criteria for treatment, in both published RCT of treatment

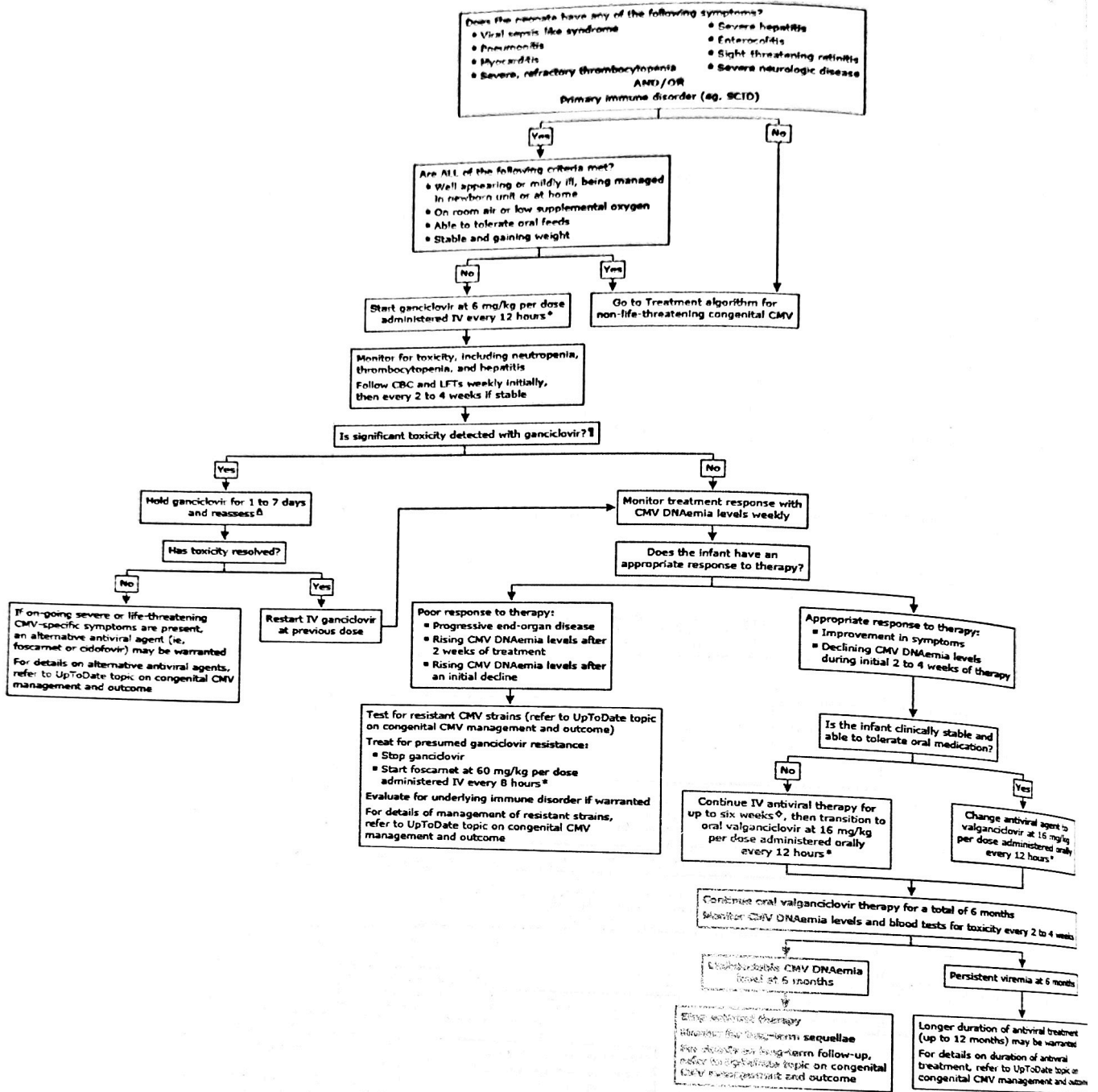
Indikasi terapi antivirus adalah pada neonatus dengan infeksi CMV kongenital yang simptomatik, imunodefisiensi primer dan infeksi CMV kongenital asimptomatik dengan gangguan pendengaran. Alogaritma terapi CMV kongenital dibedakan menjadi alogaritma terapi dengan kondisi yang tidak mengancam jiwa dan mengancam jiwa.



Gambar 1 Pendekatan Manajemen Infeksi CMV Kongenital (Demmler-Harrison)



Gambar 2. Algoritma Tatalaksana Infeksi CMV Kongenital pada Keadaan Tidak Mengancam Jiwa (Demmler-Harrison)



Gambar 3. Algoritma Tatalaksana Infeksi CMV Kongenital pada Keadaan Mengancam Jiwa (Demmler-Harrison)

Infeksi CMV Postnatal

Pada bayi prematur atau BBLR dengan penyakit CMV yang serius diberikan terapi antiviral (*ganciclovir* atau *valganciclovir*, tergantung kemampuan bayi untuk konsumsi obat oral). Bayi yang mampu minum obat oral dapat diterapi dengan *valganciclovir* (15-16 mg/kgBB setiap 12 jam). Pada bayi yang tidak mampu minum obat oral diberikan *ganciclovir* intravena (6 mg/kgBB setiap 12 jam) dan apabila sudah stabil dan minum dengan baik dapat diganti menjadi *valganciclovir*. Durasi terapi adalah 3 minggu dan pada beberapa kasus durasi terapi lebih lama untuk mengatasi gangguan organ dan viremia CMV.

Infeksi CMV pada Anak Imunokompeten

Terapi antivirus infeksi CMV tidak diindikasikan pada anak dengan status imun yang baik. Pada pasien dengan status imun yang baik, infeksi dapat sembuh sendiri dengan pemulihan total dalam beberapa hari sampai minggu. Pasien dengan gejala seperti mononukleosis dapat dimanajemen dengan terapi suportif seperti antipiretik, cairan, dan tirah baring.

Infeksi CMV pada Imunokompromais

Terapi antivirus lini pertama pada anak imunokompromais adalah *ganciclovir*. Terapi dibagi menjadi fase induksi dan fase pemeliharaan (profilaksis sekunder). Fase induksi terdiri dari *ganciclovir* 5 mg/kgBB/dosis intravena setiap 12 jam selama 2-3 minggu, tergantung dari respon klinis dan virologi. Selanjutnya adalah fase pemeliharaan pada pasien risiko tinggi (resipien transplantasi stem sel hematopoietic, infeksi HIV, konsumsi immunosupresan jangka lama). Terapi pada fase pemeliharaan terdiri dari *ganciclovir* dosis tunggal 5 mg/kgBB intravena setiap 5 hari per minggu. *Valganciclovir* oral 15 mg/kgBB setiap 12 jam diberikan pada pasien yang dapat toleransi terhadap medikasi oral.

Ganciclovir dan *valganciclovir* memiliki efek supresi sumsum tulang sehingga dapat menyebabkan leukopenia, neutropenia, anemia, atau trombositopenia. Adanya peningkatan enzim fungsi hati juga dapat terjadi akibat *ganciclovir* dan *valganciclovir*. Pasien dengan terapi *ganciclovir* dan *valganciclovir* harus dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan fungsi hati secara teratur. *Ganciclovir* dan *valganciclovir* diekskresikan melalui ginjal, sehingga dosis harus disesuaikan pada pasien dengan gangguan ginjal.

Kesimpulan

Cytomegalovirus terdapat dalam saliva, air mata, cairan semen, urin, cairan

vagina, dan darah selama beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah infeksi awal, serta terdapat juga pada air susu ibu dengan seropositif. Infeksi CMV terjadi pada beberapa keadaan, yaitu paparan dari komunitas, transmisi nosokomial, dan infeksi intrauterin. Infeksi CMV kongenital yang terjadi secara transplacentaria dapat bersifat simptomatik dan asimtomatik pada neonatus. Infeksi CMV kongenital yang simptomatik pada usia kehidupan awal hanya terjadi pada 7-10% kasus. Infeksi perinatal tidak berhubungan dengan manifestasi klinis akibat CMV dan sekuele jangka panjang. Pada kasus yang jarang terjadi, yaitu infeksi CMV perinatal pada bayi prematur atau bayi yang lahir pada wanita yang tidak kebal, dapat terjadi manifestasi klinis yang berat. Terapi infeksi CMV yang asimtomatik pada individu normal tidak direkomendasikan. Sebagian besar infeksi postnatal asimtomatik pada bayi cukup bulan tidak memerlukan terapi, tetapi pada bayi prematur atau bayi lahir rendah dengan infeksi serius diperlukan terapi antiviral. Terapi antiviral juga diberikan pada anak imunokompromais dengan infeksi CMV, sampai saat ini gansiklovir intravena atau valganciclovir oral masih merupakan pilihan pertama.

Daftar pustaka

1. britt WJ. Cytomegalovirus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, and Schor NF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016; p 1590-1593.
2. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. CID. 2013;57(Suppl 4):S178-S181.
3. Pass RF. Cytomegalovirus Infection. Pediatrics in Review. 2002;23(5):163-169.
4. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):1-17.
5. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a Longterm Study of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden. Review of Prospective Studies Available in the Literature. Scand J Infect Dis. 1999;31:443-457.
6. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Alford CA, Myers GJ, Britt WJ, Mccollister FP, Summers MN, Mcfarland CE, Boll TJ. Early Clinical Manifestations and Intellectual Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. J Peds. 1987;111:343-348.
7. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: Neonatal Morbidity and Mortality. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11(2):93-99.
8. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New Estimates of The Prevalence of Neurological and Sensory Sequelae and Mortality Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection. Rev Med Virol. 2007;17(5):355-363.
9. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, et al. Early Clinical Manifestations and Intellectual Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. J Pediatr. 1987; 111(3):343-348

10. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, Ceccarelli M, Ranno O, Valentini P. Congenital Cytomegalovirus Infection: Current Strategies and Future Perspectives. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;16:919-935.
11. Gantt S, Bitnun A, Renaud C, Kakkar F, Vaudry W. Diagnosis and Management of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Paediatrics & Child Health*. 2017;22(2):72-74.
12. Demmler-Harrison GJ. Overview of Cytomegalovirus Infection in Children. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children#H17>. Diakses pada tanggal 10 Agustus 2018.
13. Demmler-Harrison GJ. Congenital Cytomegalovirus Infection: Management and Outcome. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children#H17>. Diakses pada tanggal 10 Agustus 2018.
14. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *PIDJ*. 2017;36(12):1205-13
15. Lombardi G, Garofoli F, Villani P et al. Oral valganciclovir treatment in newborn with symptomatic congenital CMV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1465-70.
16. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:355-63
17. Chris S, Jessica KR, Elizabeth D, Michael G, Catherin MT. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opinion on Drugs Metabolism & Toxicology* 2015;11:205-219
18. Yinru L, Herminoe L. Congenital cytomegalovirus – who, when, what -whith and why to treat?. *Journal of Infection* 2017;74:589-594
19. Jorge M, Franklin T. Congenital Toxoplasmosis and congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics Medicine* 2014;2:2-7
20. Concetta M, David W. Congenital cytomegalovirus infection advance and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Italian Journal of Pediatrics* 2017;43-38.
21. Elizabeth C, Swanson M, Scheis. Congenital cytomegalovirus infection, new prospects and therapy. *Pediatr Clin N* 2013;60: 335-349.