

Luaran Terapi Ganciclovir dan atau Valganciclovir pada Pasien Infeksi Cytomegalovirus di Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr Sardjito

Agung Triono, Elisabeth Siti Herini, Braghmandita Widya Indraswari, Dian Kesumapramudya Nurputra, Sari Wardhani
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/
RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Infeksi Cytomegalovirus (CMV) merupakan penyebab tersering infeksi kongenital anak di negara berkembang. Infeksi ini dapat menyebabkan tuli sensorineural (SNHL) dan gangguan perkembangan. Di RSUP dr Sardjito, pasien dengan infeksi CMV aktif bergejala akan menjalani terapi 6 minggu Ganciclovir atau 2 minggu terapi Ganciclovir dilanjutkan 4 minggu terapi Valganciclovir. Namun, luaran terapi tersebut belum diteliti lebih lanjut.

Tujuan. Melihat luaran terapi ganciclovir dan atau valganciclovir pada pasien infeksi Cytomegalovirus di Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr Sardjito.

Metode. Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dari data rekam medis pasien dengan diagnosis infeksi CMV aktif di Instalasi Kesehatan Anak RSUP dr Sardjito periode Januari 2014 sampai dengan April 2018. Variabel luaran (BERA dan Denver II) dibandingkan antara pre dan post terapi ganciclovir. Analisis statistik data dasar menggunakan analisis deskriptif. Untuk variable luaran menggunakan T test.

Hasil. Didapatkan hasil yang signifikan untuk perbaikan fungsi pendengaran pada telinga kanan ($p < 0,001$) dan kiri ($p < 0,03$) dibandingkan dengan yang mengalami perburukan. Sementara untuk perbandingan gangguan perkembangan sebelum dan sesudah terapi ganciclovir tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Kesimpulan. Pemberian terapi ganciclovir dan valganciclovir dapat memperbaiki fungsi pendengaran (tes BERA), tetapi perbaikan tidak didapatkan pada aspek *neurodevelopmental* (tes Denver II) dari pasien dengan infeksi CMV. **Sari Pediatri** 2020;22(1):1-6

Kata kunci: infeksi CMV, keberhasilan terapi CMV, Denver II, BERA

Outcome Therapy of Ganciclovir and/or Valganciclovir in Patient with Cytomegalovirus Infection at Pediatric Health Care Unit of RSUP Dr. Sardjito

Agung Triono, Elisabeth Siti Herini, Braghmandita Widya Indraswari, Dian Kesumapramudya Nurputra, Sari Wardhani

Background. Cytomegalovirus (CMV) infection is the most common cause of childrens congenital infection in developing countries. This infection can cause sensory neural hearing loss (SNHL) and developmental disorders. At RSUP dr. Sardjito, patients with symptomatic CMV infection will undergo 6 weeks Ganciclovir therapy of 2 weeks of Ganciclovir therapy followed by 4 weeks of Valganciclovir therapy. However, these therapeutic outcomes have not been investigated further.

Objective. To observe the outcome therapy of ganciclovir and/or valganciclovir in patient with CMV infection at Pediatric Health Care Unit of RSUP Dr Sardjito

Methods. This study used a cohort retrospective method from medical record patients who have been diagnosed with CMV infection in the Pediatric Health Care of RSUP dr. Sardjito from January 2014 to April 2018. An output variable (BERA and Denver II) was compared between pre and post Ganciclovir therapy. Statistical analysis of basic data is using descriptive analysis. Output variables are using T-test and for multiple output, analysis is using regression analysis.

Result. There was significant improvement of hearing function in the right ears ($p < 0,001$) and left ears ($p < 0,03$) compared with those experiencing worsening. However, the comparison of developmental disorders before and after Ganciclovir therapy was not significantly different ($p > 0,05$).

Conclusion. The improvement of hearing function (BERA test) can be obtained from the administration of Ganciclovir and Valganciclovir therapy, but the improvements are not found in the neurodevelopmental aspect (Denver II test) of patients with CMV infection. **Sari Pediatri** 2020;22(1):1-6

Keywords: CMV infection, successful of CMV therapy, Denver II, BERA

Alamat korespondensi: Agung Triono. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Email:

Infeksi Cytomegalovirus (CMV) merupakan penyebab infeksi kongenital paling sering pada anak di negara berkembang.¹ Poli neurologi anak RSUP Dr. Sardjito dapat menjumpai 4-5 kasus infeksi CMV per bulan. Infeksi CMV pada pasien imunokompeten mayoritas tidak bergejala (asimtomatik) sehingga deteksi dini kasus ini sulit dilakukan.

Wanita dengan seropositif CMV sebelum kehamilan dapat mengalami reaktivasi yang menyebabkan infeksi kongenital. Risiko terjadinya transmisi pada fetus pada ibu dengan infeksi CMV sebelumnya dibandingkan dengan saat kehamilan sebesar 1 % vs 40 %.² Transmisi virus ke fetus dapat melalui rute transplasenta, kontak dengan darah, sekret serviks serta vagina selama proses persalinan, dan melalui air susu ibu. Infeksi CMV postnatal dapat muncul sebagai sepsis, seperti pneumonitis, hepatomegali, trombositopenia, neutropenia dan limfositosis.³ Infeksi kongenital CMV merupakan penyebab tuli sensorineural (SNHL) non-genetik terbanyak pada anak. Infeksi CMV asimtomatik dibandingkan dengan simptomatik menyebabkan SNHL sebanyak 7,4% dan 40,7%.⁴ Sequele lainnya dapat berupa korioretinitis, gangguan perkembangan, dan mikrosefal.²

Terapi antiviral sebaiknya diberikan pada bayi dengan bukti keterlibatan sistem saraf pusat, termasuk SNHL, dan dipertimbangkan pada bayi dengan gangguan organ yang serius. Pemberian antiviral pada anak dengan infeksi CMV simptomatik yang melibatkan sistem saraf pusat diketahui efektif dalam menurunkan risiko kecacatan permanen.⁶ Ganciclovir menjadi antiviral pilihan dalam terapi infeksi CMV. Terapi ganciclovir selama 6 minggu mampu melindungi bayi dengan infeksi CMV simptomatik dari kerusakan pendengaran lebih lanjut.⁷⁻

Saat ini, protokol terapi yang digunakan di RSUP dr Sardjito adalah 6 minggu terapi ganciclovir atau 2 minggu terapi Ganciclovir dilanjutkan dengan 4 minggu terapi valganciclovir. Namun, luaran dari terapi tersebut belum diteliti lebih lanjut. Penelitian mengenai prevalensi infeksi CMV kongenital dan luaran terapi belum pernah dilaporkan di Indonesia.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dari data rekam medis pasien yang dirawat pada

periode Januari 2013 sampai dengan Desember 2017 di Instalasi Kesehatan Anak, RSUP dr Sardjito, Yogyakarta, Indonesia. Kriteria inklusi adalah semua data rekam medis pasien usia 0-18 tahun yang dirawat inap dan rawat jalan di RSUP dr Sardjito dengan diagnosis Infeksi CMV. Kriteria eksklusi adalah data rekam medis yang tidak lengkap, subjek tidak pernah kontrol setelah pemberian terapi, dan subjek tidak dilakukan evaluasi perkembangan dan pendengaran setelah pemberian terapi. Dari hasil perhitungan besar sampel didapatkan 105 pasien CMV.

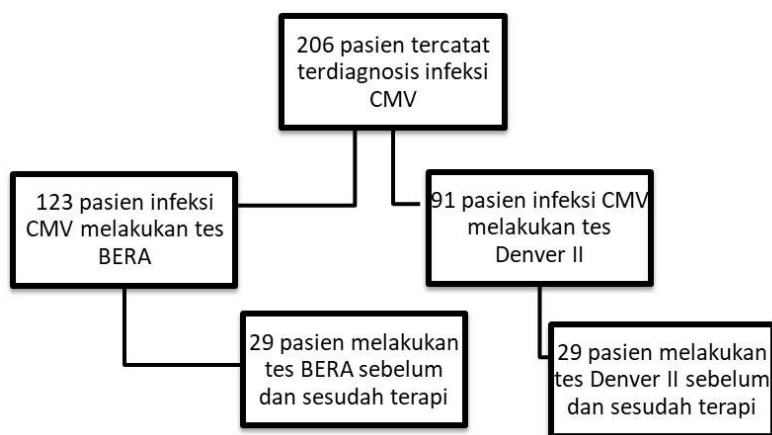
Metode pengumpulan data digunakan kuesioner untuk pengambilan data dari rekam medis. Data yang diambil berupa identitas pasien, penegakan diagnosis, terapi yang diberikan, evaluasi Denver II dan BERA sebelum dan sesudah terapi dan efek samping. Denver II dan BERA post pemberian ganciclovir dilakukan 6 – 12 bulan setelah selesai diberikan ganciclovir. Subjek akan dikelompokkan menjadi 3 berdasarkan usianya, usia 0 – 1 tahun, usia 1 – 6 tahun, dan 6 – 18 tahun.

Analisis statistik pada data karakteristik dasar menggunakan analisis deskriptif. Analisis, bivariante menggunakan T test untuk melihat perbedaan variabel pre dan post terapi untuk setiap variabel luaran.

Hasil

Selama penelitian berlangsung didapatkan 206 pasien anak dengan infeksi CMV dari catatan medis sejak tahun 2014 hingga bulan April tahun 2018. Seratus duapuluh tiga pasien sudah melakukan tes BERA dan 91 pasien telah melaksanakan tes Denver II, tetapi tidak semua subyek dilakukan tes Denver II dan BERA lengkap, yaitu pre dan post ganciclovir. Dari masing-masing kelompok hanya 29 yang subjek telah melakukan tes BERA dan Denver II sebelum dan setelah mendapatkan terapi seperti tertera pada Gambar 1.

Rerata umur subjek saat terdiagnosis adalah 22,76 bulan dan saat memulai terapi pada usia 24,76 bulan. Sebanyak 99 (48,1%) anak berjenis kelamin laki-laki dan pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 107 (51,9%) anak. Berdasarkan terapi yang diterima oleh pasien, 95 (46,1%) pasien mendapat terapi ganciclovir selama 2 minggu ditambahkan valganciclovir selama 4 minggu, sisanya menerima terapi ganciclovir selama 2 minggu (90 pasien), dan terapi ganciclovir 6 minggu (21 pasien). Karakteristik



Gambar 1. Bagan pasien CMV yang didapat selama penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik 0-1 tahun	Pasien CMV		
	1- 6 tahun	6-18 tahun	
Usia terdiagnosis (rerata usia dalam tahun \pm SE)	0,49 \pm 0,27	2,13 \pm 1,22	11,69 \pm 3,832
Usia terapi (rerata usia dalam tahun \pm SE)	0,54 \pm 0,24	2,14 \pm 1,12	11,76 \pm 3,82
Jenis kelamin (n (%))	Laki-laki	61 (50,8)	29 (40,8)
	Perempuan	59 (49,2)	42 (59,2)
Terapi (n (%))	Ganciclovir	55 (45,8)	39 (54,9)
	Ganciclovir + valganciclovir	65 (64,2)	32 (65,1)
Perawatan ICU (n (%))	Perawatan di ICU	5 (4,1)	0 (0)
	Tidak perawatan di ICU	115 (95,9)	71 (100)
Defisit neurologis (n (%))	Ada	36 (30)	28 (39,4)
	Tidak ada	84 (70)	43 (60,6)
Mikrosefali (n (%))	Ada	44 (36,7)	28 (39,4)
	Tidak ada	76 (63,3)	43 (60,6)
Outcome (n (%))	Hidup	116 (96,7)	69 (97,1)
	Meninggal	4 (3,3)	2 (2,9)

data dasar subjek penelitian tersebut tertera pada Tabel 1.

Pada hasil pemeriksaan fisik didapatkan mikrosefali 46,1% (95 pasien), SNHL 40,3% (83 pasien), defisit neurologis 27,2% (56 pasien), hepatomegali 15,5% (32 pasien), splenomegali 3,4% (7 pasien), pneumonia 11,2% (23 pasien), dan diagnosis kolestasis 7,8% (16 pasien). Untuk hasil pemeriksaan tes BERA tertera pada Tabel 2. Didapatkan hasil 38,4% pasien normal, sedangkan untuk hasil profound SNHL dan moderate SNHL merupakan hasil kedua terbanyak, yaitu masing-masing terdapat pada 18,8% (21) pasien. Dari hasil pemeriksaan Denver II didapatkan 95,5% (85) pasien CMV mengalami gangguan perkembangan,

terdapat 86,5% (77) pasien mengalami *delay* pada motorik kasar, 60,7% (54) pasien mengalami *delay* pada motorik halus, *delay* pada aspek bahasa ditemukan pada 55% (49) pasien, dan 53,9% (48) pasien mengalami *delay* pada aspek personal sosial.

Analisis bivariate dilakukan kepada pasien yang telah melakukan tes Denver II ataupun BERA, baik sebelum diberikan terapi dan setelah diberikan terapi. Pada pasien yang melakukan tes BERA sebelum dan sesudah pemberian terapi tertera pada Tabel 3, didapatkan hasil signifikan terkait proporsi pasien yang mengalami perbaikan fungsi pendengaran telinga kanan, yakni 79%, dibandingkan yang mengalami perburukan 21% ($p < 0,001$). Sementara itu, untuk

Tabel 2. Deskripsi pasien CMV yang melakukan tes BERA dan DENVER II

Hasil pemeriksaan BERA		Frekuensi (%)
Telinga terbaik		n=112
	Normal	43 (38,4)
	Mild SNHL	16 (14,3)
	Moderate SNHL	21 (18,8)
	Severe SNHL	11 (9,8)
	Profound SNHL	21 (18,8)
Kedua telinga		n=224
	Normal	73 (32,6)
	Mild SNHL	32 (14,3)
	Moderate SNHL	43 (19,2)
	Severe SNHL	32 (14,3)
	Profound SNHL	44 (19,6)
Hasil DENVER II		
Gangguan perkembangan		
	Ya	85 (95,5)
	Tidak	4 (4,5)
Sektor perkembangan		
	Motorik kasar	77 (86,5)
	Motorik halus	54 (60,7)
	Bahasa	49 (55)
	Personal sosial	48 (53,9)

Tabel 3. Perbandingan hasil BERA sebelum dan sesudah terapi

		Frekuensi	Proporsi	95% CI	P
BERA AD	Menetap/membaik	23	0,79	0,65 – 0,94	< 0,001
	Memburuk	6	0,21	0,06 – 0,35	
BERA AS	Menetap/membaik	21	0,72	0,56 – 0,89	0,03
	Memburuk	8	0,28	0,11 – 0,44	

Tabel 4. Perbandingan gangguan perkembangan (DENVER II) sebelum dan setelah pemberian terapi

		Frekuensi	Proporsi	95% CI	p
Aspek motorik kasar	Menetap/membaik	11	0,38	0,20 – 0,56	0,27
	Memburuk	18	0,62	0,44 - 0,80	
Aspek motorik halus	Menetap/membaik	13	0,45	0,27 – 0,63	0,71
	Memburuk	16	0,55	0,37 – 0,73	
Aspek bahasa	Menetap/membaik	13	0,45	0,27 – 0,63	0,71
	Memburuk	16	0,55	0,37 – 0,73	
aspek personal sosial	Menetap/membaik	16	0,55	0,37 – 0,73	0,71
	Memburuk	13	0,45		

fungsi pendengaran telinga kiri didapatkan juga perbaikan yang signifikan, sebanyak 72% dibandingkan dengan 28% pasien yang mengalami perburukan ($p=0,03$). Perbandingan gangguan perkembangan sebelum dan sesudah terapi ganciclovir tidak berbeda bermakna seperti tertera pada Tabel 4.

Pembahasan

Berdasarkan analisis data dari pasien penderita CMV yang telah melakukan tes Denver II ataupun BERA, baik sebelum dan sesudah pemberian terapi ganciclovir dan valganciclovir, dapat disimpulkan

bahwa pemberian terapi ganciclovir dan valganciclovir menghasilkan perbaikan fungsi pendengaran pada pasien yang terdiagnosis infeksi CMV. Secara umum, hasil ini serupa dengan apa yang didapatkan pada studi sebelumnya, bahwa terapi valganciclovir maupun ganciclovir berbanding lurus dengan perbaikan fungsi pendengaran. Sebuah studi yang dilakukan oleh Ohyama dkk⁹ mengatakan bahwa terapi menggunakan valganciclovir, baik selama 6 minggu ataupun 6 bulan, dapat memperbaiki disfungsi pendengaran kecuali apabila sudah terjadi disfungsi pendengaran yang berat. Sementara itu, studi potong lintang oleh Kimberlin dkk⁸ melaporkan bahwa terapi menggunakan valganciclovir selama 6 bulan dibandingkan dengan 6 minggu tidak memperbaiki fungsi pendengaran jangka pendek tetapi memperbaiki luaran pendengaran dan perkembangan untuk jangka panjang.

Sementara hasil tes Denver II pada pasien infeksi CMV sebelum dan setelah terapi memang tidak didapatkan perbaikan menyeluruh dan bermakna pada pasien. Perbedaan tidak bermakna ini kemungkinan disebabkan karena pemeriksaan Denver II yang terlalu dekat dengan pemberian terapi ganciclovir, yaitu 6 bulan setelah terapi ganciclovir dimulai.

Studi potong lintang yang dilakukan oleh Oliver dkk¹⁰ mengatakan bahwa pasien dengan CMV simtomatis yang melibatkan sistem saraf pusat dengan terapi ganciclovir memiliki angka kejadian gangguan perkembangan yang lebih rendah dibandingkan yang tidak di terapi. Selain itu, didukung pula oleh studi yang dilakukan oleh Kimberlin dkk¹¹ yang menyebutkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi ganciclovir 6 bulan dibandingkan 6 minggu memiliki hasil Bayley III yang lebih baik.

Terdapat beberapa kelemahan pada penelitian ini, salah satunya adalah sedikitnya jumlah pasien yang dijadikan untuk subjek analisis. Hanya 29 pasien dari total 206 pasien yang tercatat terdidagnosis dengan infeksi CMV di RSUP dr. Sardjito yang menjalani tes BERA maupun Denver II sebelum dan setelah pemberian terapi ganciclovir dan valganciclovir. Di antara 29 pasien tersebut juga tidak semuanya menjalani pemeriksaan 6 bulan dan 12 bulan setelah pemberian terapi.

Selain itu, variabel pembanding pada penelitian ini juga tidak ada. Perlu adanya penelitian kohort prospektif jangka panjang yang mengamati semua luaran CMV yang diterapi ganciclovir.

Kesimpulan

Disimpulkan bahwa pemberian terapi ganciclovir dan valganciclovir dapat memperbaiki fungsi pendengaran dari pasien dengan infeksi CMV yang diperiksa dengan menggunakan tes BERA, tetapi perbaikan tidak didapatkan pada aspek *neurodevelopmental* dari pasien yang didapatkan berdasarkan hasil tes Denver II.

Daftar pustaka

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The silent global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:86–102.
2. Plosa EJ, Esbenshade JC, Paige F, Weitkamp J-H. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev* 2012;33:156–63.
3. Bryant P, Morley C, Garland S, Curtis N. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F75-7.
4. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britv WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283–90.
5. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:466–74.
6. Khalil A, Heath P, Jones C, Soe A, Ville YG.x. Congenital cytomegalovirus infection: update on treatment. *BJOG* 2018;125:1–11.
7. Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab* 2013;14:208–15.
8. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, dkk. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25.
9. Ohyama S, Morioka I, Fukushima S, Yamana K, Nishida K, Iwatani S, dkk. Efficacy of valganciclovir treatment depends on the severity of hearing dysfunction in symptomatic infants with congenital cytomegalovirus. *Int J Mol Sci* 2019;20:1388.
10. Oliver SE, Cloud AG, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, dkk. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*

- 2009;46S:22-26.
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Eng J Med* 2015;372:933-43.