

Uji diagnostik serologi terhadap antigenemia sebagai penanda diagnostik untuk infeksi *Cytomegalovirus* pada bayi dan anak

Agnes Yunie, Sunartini, Madarina Julia

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Dr. Sardjito, Jogjakarta

ABSTRACT

Agnes Yunie, Sunartini, Madarina Julia - *Serologic test vs antigenemia assay as diagnostic marker for cytomegalovirus infection in children.*

Objective: To determine the level IgG and IgM anti-CMV in children clinically suspected to be infected by Cytomegalovirus (CMV) and to determine the diagnostic value of IgG dan IgM anti-CMV as diagnostic tools for active CMV infection with antigenemia assay as the gold standard.

Material and methods: Diagnostic test, observational cross sectional study. All children suspected to have CMV infection who were hospitalized or who visited neurology outpatient clinic in Sardjito Hospital in March 1st - September 11th 2002 were enrolled in this study. Serologic test for IgG and IgM anti-CMV and antigenemia assay were conducted to confirm the diagnosis of active CMV infection.

Results: Nine of 82 specimens (12%) were confirmed to have active CMV. The *cut off point* of IgG was 265.75 AU/ml, with the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of 67% (95% CI: 31-91%), 70% (95% CI: 58-80%), 21% (95% CI: 9-42%), 94% (95% CI: 84-99%), respectively, and likelihood ratio (LR) 4.5. The *cut off point* of IgM was 0.445, with the sensitivity, specificity, PPV and NPV of 56% (95% CI: 23-85%), 67% (95% CI: 55-77%), 17% (95% CI: 7-37%) and 93% (95% CI: 81-98%), respectively and LR 1.7. There was no significant relation between the level of IgG or IgM above *cut off point* and antigenemia ($p=0.06$ and $p=0.27$). Level of IgG combined with IgM had a significant relation with antigenemia ($p=0.04$), with the sensitivity 75% (95% CI: 22-99%), specificity 81% (95% CI: 66-91%), PPV 27% (95% CI: 7-61%), NPV 97% (95% CI: 84-100%) respectively. LR was 5.3. Most of the children (40 patients) had psychomotor disorder (60%). There was significant relation between thrombocytopenia and antigenemia ($p=0.04$).

Conclusions: An increased level of IgM combined with IgG above *cut off point* is a significant diagnostic tool for active CMV infection. Psychomotor disorder is the clinically sign mostly found in active CMV infection. Thrombocytopenia can be used to detect active CMV infection.

Key words: active CMV infection - antigenemia - IgM & IgG anti-CMV - IgM anti-CMV - diagnostic test

ABSTRAK

Agnes Yunie, Sunartini, Madarina Julia - *Uji diagnostik serologi terhadap antigenemia sebagai penanda diagnostik untuk infeksi cytomegalovirus pada bayi dan anak*

Tujuan: Menentukan nilai kadar IgG dan IgM anti-CMV pada anak yang secara klinis dicurigai terinfeksi Cytomegalovirus (CMV) serta menentukan kekuatan kadar IgG dan IgM anti-CMV sebagai perasat diagnostik dengan pemeriksaan antigenemia sebagai baku emas diagnostik infeksi CMV aktif.

Bahan dan cara: Rancang bangun uji diagnostik, observasional potong lintang. Sampel diambil dari semua pasien anak yang dicurigai terinfeksi CMV yang datang di Poliklinik Saraf Anak dan yang dirawat di Bangsal Anak RS Dr. Sardjito Yogyakarta dalam periode 1 Maret 2002 sampai dengan 11 September 2002. Dilakukan pemeriksaan serologi kadar IgG dan IgM anti-CMV serta pemeriksaan antigenemia untuk diagnosis infeksi CMV aktif.

Hasil: Terdapat 72 anak secara klinis dicurigai terinfeksi CMV dengan 82 pasang sampel pemeriksaan antigenemia dan serologi kadar IgG dan IgM anti-CMV. Dari 82 sampel tersebut didapatkan 9 sampel (12%) terinfeksi CMV aktif dan 73 (88%) belum terbukti. Dengan *cut off point* IgG 264,75 AU/ml, pemeriksaan kadar IgG mempunyai sensitivitas 67% (IK 95%: 31-91%), spesifisitas 70% (IK 95%: 58-

80%), nilai ramal positif 21% (IK 95%: 9-42%), nilai ramal negatif 94% (IK 95%: 84-99%) dan rasio kemungkinan 4,5. *Cut off point* IgM adalah 0,445 dengan sensitivitas 56% (IK 95%: 23-85%), spesifisitas 67% (IK 95%: 55-77%), nilai ramal positif 17% (IK 95%: 7-37%), nilai ramal negatif 93% (IK 95%: 81-98%) dan rasio kemungkinan 1,7. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara kadar IgG dan IgM dengan antigenemia ($p=0,06$ dan $p=0,27$). Kombinasi kadar IgG dan IgM mempunyai hubungan yang bermakna ($p=0,04$) dengan sensitivitas 75% (IK 95%: 22-99%), spesifisitas 81% (IK 95%: 66-91%), nilai ramal positif 27% (IK 95%: 7-61%), nilai ramal negatif 97% (IK 95%: 84-100%) dan rasio kemungkinan 5,3. Gangguan psikomotorik ditemukan paling sering pada penderita dengan kecurigaan terinfeksi CMV, yaitu 40 penderita (60%) disertai gejala klinis dengan $p=0,13$. Letargi ($p=0,07$), paresis ($p=0,11$), dan kejang ($p=0,10$) cenderung mempunyai arti klinis untuk mendeteksi infeksi CMV aktif. Terdapat hubungan bermakna antara trombositopenia dengan antigenemia ($p=0,04$).

Simpulan: Peningkatan kadar IgM disertai dengan IgG (\geq *cut off point*) dapat digunakan untuk perasat diagnostik infeksi CMV aktif. Gangguan psikomotorik merupakan gejala klinis yang paling sering dijumpai pada infeksi CMV aktif meskipun secara statistik tidak bermakna untuk infeksi CMV aktif. Trombositopenia disertai gejala klinis dapat dipakai untuk mencurigai infeksi CMV aktif.

(B.I.Ked. Vol. 34, No.4: 213-220, 2002)

PENGANTAR

Infeksi *cytomegalovirus* (CMV) pada anak sangat banyak dijumpai di hampir seluruh dunia, baik di negara-negara kaya maupun miskin.^{1,2,3,4} Infeksi CMV dapat dibedakan menjadi 3 jenis, yaitu infeksi primer, reinfeksi, dan reaktivasi. Infeksi CMV disebut primer apabila infeksi oleh virus tersebut terjadi untuk pertama kali, reinfeksi apabila terjadi lagi infeksi oleh virus tersebut, reaktivasi apabila virus laten bersifat aktif lagi. Infeksi primer pada seseorang biasanya akan memberi gambaran klinis yang lebih berat dan lebih nyata viremiannya, dibandingkan keadaan infeksi lainnya.^{1,2} Masalah utama adalah bagaimana menentukan keadaan viremia yang menggambarkan adanya infeksi CMV yang sedang berlangsung untuk mendapatkan penanganan yang sesuai sesegera mungkin, oleh karena infeksi CMV pada orang normal biasanya tidak menunjukkan gejala klinis yang berarti dan sering kali sulit dibedakan dengan infeksi virus lainnya.⁵

Diagnosis pasien infeksi CMV ditegakkan dengan metode pemeriksaan virus langsung (antigen, asam nukleat, kultur sel) sebagai baku emas. Pemeriksaan virus langsung ini hanya dapat dikerjakan di sejumlah terbatas laboratorium. Selain itu dapat juga digunakan metode tidak langsung, yaitu pemeriksaan serologi dengan mengukur kadar IgG dan IgM yang dapat dikerjakan di lebih banyak laboratorium.⁶ Pemeriksaan serologi ini untuk mengetahui respon imun tubuh terhadap infeksi CMV. Fluktuasi imunoglobulin sering tinggi pada individu sehat tanpa sakit oleh CMV, sehingga

interpretasi hasil titer antibodi sangat sulit untuk mengambil kesimpulan.⁷

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan nilai kadar IgG dan IgM sebagai perasat diagnostik infeksi CMV aktif bila dibandingkan dengan pemeriksaan antigenemia sebagai baku emas.

BAHAN DAN CARA

Anak yang dicurigai terinfeksi CMV yang datang di Poliklinik Saraf Anak atau dirawat di Bangsal Anak RS Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 1 Maret 2002 sampai dengan 11 September 2002 diikuti dalam penelitian ini. Kriteria inklusi meliputi: 1) ada gejala klinis terinfeksi CMV atau bayi baru lahir dari ibu dengan riwayat terinfeksi CMV waktu kehamilan; 2) bersedia dilakukan pemeriksaan serologi kadar IgG dan IgM anti-CMV di Laboratorium Pramita Yogyakarta; 3) bersedia dilakukan pemeriksaan virologi darah (antigenemia) di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta; 4) orang tua bersedia mengikuti penelitian. Pengambilan sampel darah dan urin sesuai dengan Prosedur Tetap dan Standar Pelayanan Medis yang berlaku di RS Dr. Sardjito.⁸

Anak yang dicurigai terinfeksi CMV adalah anak dengan 1 atau lebih kelainan utama dan atau tidak disertai kelainan tambahan; atau didapatkan 2 atau lebih kelainan tambahan. Kelainan utama infeksi CMV meliputi mikrosefali atau tuli, sedangkan kelainan tambahan meliputi kalsifikasi intrakranial, hepatosplenomegali, purpura, korioretinitis, dan gangguan psikomotor. Kelainan tambahan lain

yang dikaitkan dengan infeksi CMV adalah demam berkepanjangan, trombositopenia, ikterik, kesulitan bernapas (pneumonia), letargi, kejang, retardasi mental, hidrosefalus, palsi serebral, gangguan komunikasi, dan hiperaktivitas; anemia, gangguan visus, strabismus, buta paresis, sering pusing/nyeri kepala, dan gangguan hepatobilier.⁹

Diagnosis infeksi CMV aktif adalah infeksi yang sedang berlangsung baik infeksi primer, reaktivasi maupun reinfeksi dan ditegakkan dengan terdeteksinya antigen CMV pada pemeriksaan antigenemia menggunakan metode *indirect immunofluorescent antibody test* (IFAT) dengan bahan mouse polyclonal antibody. Bila pemeriksaan antigenemia negatif maka dimasukkan dalam kelompok bukan infeksi CMV aktif.

Jumlah sampel minimal untuk penelitian ini adalah 36.10 Data yang terkumpul dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 10 for Windows dan Epiinfo. Data berskala numerik dibandingkan antar kelompok dengan uji t, sedangkan data berskala nominal dikotom dianalisis dengan uji kai kuadrat. Ditentukan nilai potong (*cut off point*) kadar IgG dan IgM terbaik untuk perasat diagnostik dengan menggunakan *Receiver Operator Curve* (ROC). Sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif, dan rasio kemungkinan diukur dengan interval kepercayaan 95%. Dengan ROC diharapkan didapatkan kadar IgG dan IgM terbaik untuk perasat diagnostik dan memberikan akurasi optimal (dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas tertinggi) dan kesalahan minimal (dengan nilai ramal positif dan nilai ramal negatif tertinggi).

HASIL

Selama penelitian, dari periode 1 Maret 2002 sampai 11 September 2002 didapatkan 72 anak yang secara klinis dicurigai menderita infeksi CMV dengan 82 pasang sampel pemeriksaan virologi darah (antigenemia) dan pemeriksaan serologi kadar Ig M anti-CMV dan Ig G anti-CMV. Pemeriksaan antigen urin juga dilakukan pada 71 sampel urin. Berdasarkan pemeriksaan antigenemia, dari 82 sampel darah didapatkan 9 sampel (12%) terbukti menderita infeksi CMV aktif dan 73 (88%) sisanya belum terbukti (TABEL 1), sedangkan 13 sampel urin (18%) terbukti positif terdapat antigen CMV.

Gambaran klinis yang dapat digunakan sebagai pegangan para klinisi untuk mencurigai adanya infeksi CMV aktif adalah trombositopenia ($p=0,04$), letargi ($p=0,07$), paresis ($p=0,11$), dan kejang ($p=0,10$) cenderung mempunyai arti klinis untuk mendeteksi infeksi CMV aktif meskipun secara statistik tidak bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah sampel yang terlalu kecil. Gangguan perkembangan psikomotorik ditemukan paling sering pada penderita dengan kecurigaan terinfeksi CMV, yaitu 40 penderita (60%) tetapi secara statistik tidak bermakna menggambarkan infeksi CMV aktif ($p=0,13$) (TABEL 2).

Dari TABEL 3 dapat dilihat bahwa nilai Ig G dan Ig M tidak berbeda bermakna secara statistik maupun klinis antara antigenemia positif dan negatif. Dengan demikian pemeriksaan Ig G atau Ig M saja dengan hanya menggunakan sampel tunggal, tidak menunjukkan secara tepat infeksi CMV aktif.

TABEL 1. - Karakteristik demografi gambaran pemeriksaan antigenemia

Variabel	Jumlah Sampel	Antigenemia		p		
		(+)	(-)			
		n	%	n	%	
Jenis kelamin	9	9	12,3	73	87,7	
- Laki-laki	5	5	11,6	38	88,4	1,0*
- Perempuan	4	4	10,3	35	89,7	
Umur						
- <1 bl	-	-	-	2	100	
- ≥ 1 bl-2 th	5	5	10,6	42	89,4	0,37
- 2 - 5 th	4	4	19	17	81	
- ≥ 5 th	-	-	-	12	100	
Rerata umur (bulan) ± SD		23 ± 15		36 ± 53		0,46

* Fisher's Exact Test

TABEL 2. - Gambaran klinis yang ditemukan pada penderita dengan kecurigaan infeksi CMV* aktif berdasarkan hasil pemeriksaan antigenemia

Gejala klinik	Jumlah anak		Antigenemia				p
	n (67)	%	(+)		(-)		
			n	(%)	n	(%)	
Gangguan saraf :							
Mikrosefal	8	11,9	1	1,5	7	10,4	0,96
Kalsifikasi intrakranial	1	1,5	-	-	-	-	NA
Demam lama	15	22,4	2	3	13	19,4	1,0
Gg. perkembangan psikomotorik	40	59,7	7	10,4	33	49,3	0,13
Letargi	4	6	2	3,2	2	3	0,07
Kejang	22	32,8	5	7,5	17	25,4	0,10
Retardasi Mental	2	3	-	-	2	3	1,0
Hidrosefalus	5	7,6	1	1,5	4	6,1	0,49
Cerebral Palsi	4	6	-	-	3	4,5	1,0
Gangguan komunikasi	5	7,5	-	-	5	7,5	1,0
Hiperaktif	3	4,5	-	-	3	4,5	1,0
Paresis	5	7,5	2	3	3	4,5	0,11
Tuli	4	6	-	-	4	6	1,0
Pusing/sakit kepala	5	7,5	-	-	5	7,5	1,0
Gangguan hepatobilier :							
Hepatomegali	1	1,5	-	-	1	1,5	1,0
Ikterik	5	7,5	1	1,5	4	6	0,48
Splenomegali	1	1,5	-	-	1	1,5	1,0
Gangguan hepatobilier	3	4,5	-	-	3	4,5	1,0
Gangguan sistem darah:							
Trombositopenia	3	4,5	2	3	1	1,5	0,04
Purpura/ptekie	-	-	-	-	-	-	NA
Anemia	6	9	-	-	6	9	1,0
Gangguan mata:							
Korioretinitis	-	-	-	-	-	-	NA
Gangguan visus	3	4,5	-	-	3	4,5	1,0
Nistagmus	-	-	-	-	-	-	NA
Strabismus	2	3	1	1,5	1	1,5	0,23
Buta	-	-	-	-	-	-	NA
Pneumonia/sulit napas	4	6	1	1,5	1	1,5	0,23
Gangguan gastrointestinal	8	11,9	1	1,5	7	10,4	1,0
JUMLAH	67	100					

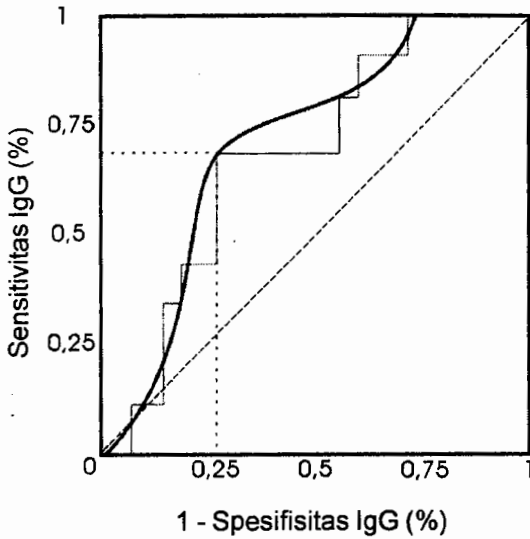
TABEL 3. - Rerata kadar Ig G dan Ig M pada kedua kelompok

Serologi	Antigenemia	n	Rerata (\pm SD)	Beda rerata	p	IK 95 %
Ig G	(+)	9	298,5 (106,2)	85,3	0,095	-15,31 – 185,97
	(-)	73	199,4 (142,2)			
Ig M	(+)	9	0,791 (0,586)	0,4	0,094	-0,08 – 0,80
	(-)	73	0,406 (0,268)			

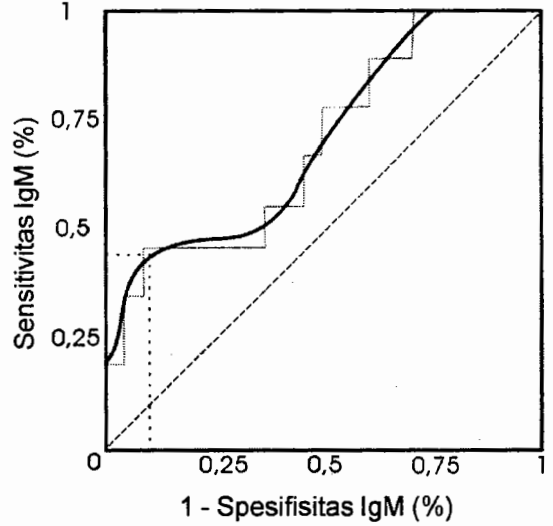
Nilai potong atau *cut off point* dengan menggunakan ROC (*Receiver Operator Curve*) dari IgG dan IgM (GAMBAR 1 dan 2). Daerah di bawah kurva (*Area Under Curve*) IgG 0,68 dengan IK 95%: 0,54 - 0,83; $p = 0,07$ mempunyai sensitivitas dan spesifisitas terbaik masing-masing 66,7% (IK 95%: 30,9 - 91%) dan 69,9% (IK 95%: 57,9 - 79,8%) untuk *cut off point* = 264,75. AUC IgM 0,72 dengan IK 95%: 0,55 - 0,89; $p = 0,03$ mempunyai sensitivitas dan spesifisitas terbaik masing-masing 55,6% (IK 95%: 22,7 - 84,7%) dan 67,1%

(IK 95%: 55 - 77,4%) untuk *cut off point* = 0,445. AUC IgM menunjukkan kemaknaan yang signifikan. Untuk menentukan kekuatan diagnostik dilanjutkan pengukuran sensitivitas dan spesifisitas.

Pemeriksaan sampel tunggal IgM saja dan IgG saja dengan *cut off point* masing-masing 0,455 dan 264,75 mempunyai sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai IK melewati titik 50% (TABEL 4). Kombinasi hasil pemeriksaan IgG dan IgM yang memberikan hasil keduanya sama-sama positif dibandingkan dengan hasil pemeriksaan IgG dan



GAMBAR 1. ROC untuk pemeriksaan IgG



Gambar 2. ROC untuk pemeriksaan IgM

TABEL 4. - Nilai diagnostik IgM dengan *cut off point* 0,455 dan IgG 264,75 pada kedua kelompok

	Ig G		Ig M		Keduanya (+)	Keduanya (-)
	(+)	(-)	(+)	(-)	n	n
Antigenemia(+)	6	3	5	4	3	1
Antigenemia(-)	22	51	24	49	8	35
Jumlah	28	54	29	53	11	36
<i>p</i>	0,06*		0,27*		0,04*†	
Sensitivitas	67 %		56 %		75 %	
(IK 95%)	(31 - 91 %)		(23 - 85 %)		(22 - 99 %)	
Spesifisitas	70 %		67 %		81 %	
(IK 95%)	(58 - 80 %)		(55 - 77 %)		(66 - 91 %)	
NDP	21 %		17 %		27 %	
(IK 95%)	(9 - 42 %)		(7 - 37 %)		(7 - 61 %)	
NDN	94 %		93 %		97 %	
(IK 95%)	(84 - 99)		(81 - 98)		(84 - 100 %)	
RK	4,5		1,7		5,3	

* : Fisher Exact Test † : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Keterangan TABEL 3: Ig G (+) bila kadarnya $\geq 264,75$ AU/ml, Ig M (+) bila kadarnya $\geq 0,455$, NDP: Nilai ramal positif, NDN: Nilai ramal negatif, RK: Rasio kemungkinan

IgM yang keduanya negatif, dari 82 sampel pemeriksaan, empat puluh tujuh sampel (57%) menunjukkan hasil IgG dan IgM yang sama, yaitu keduanya sama-sama positif sebanyak 11 sampel (23,4%) dan 36 sampel (76,6%) negatif. Analisis kombinasi nilai IgG dan IgM menunjukkan perbedaan yang bermakna antara dua kelompok ($p = 0,04$). Sensitivitas dan spesifisitas cukup baik, masing-masing 75% dan 81%; sensitivitas mempunyai nilai IK yang melewati 50% pada sampel yang kecil ini.

DISKUSI

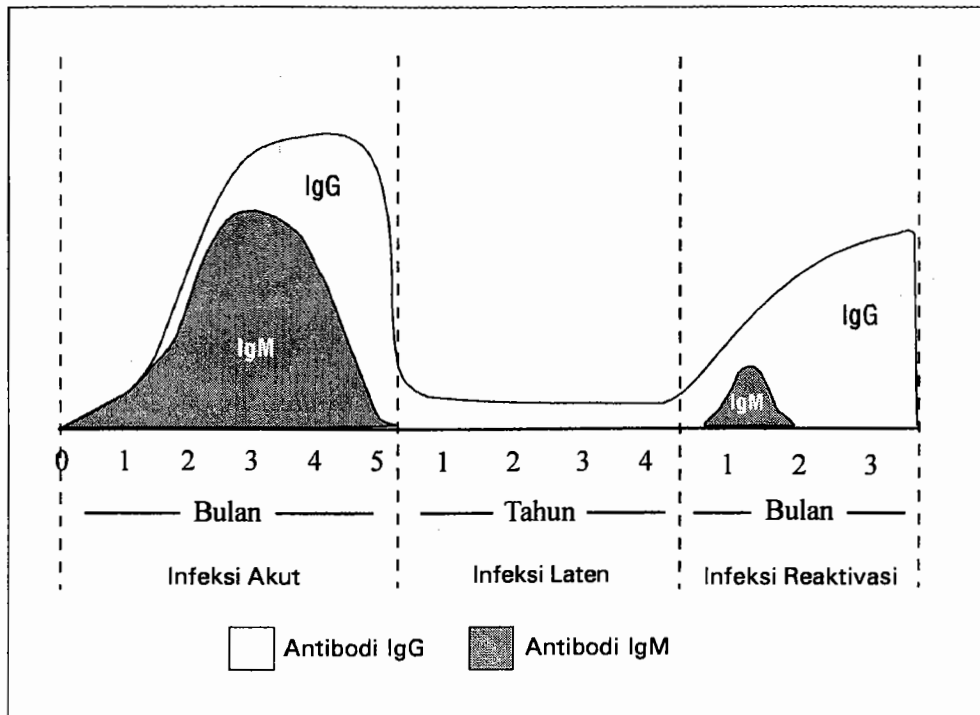
Prevalensi infeksi CMV aktif, baik primer, reaktivasi, atau reinfeksi pada penelitian ini adalah 12%, sehingga hasil akhir penelitian diartikan dengan lebih hati-hati. Pada prevalensi rendah, kecil kemungkinan seseorang dengan uji diagnostik positif memang atau dapat dikatakan menderita penyakit tersebut, nilai prediksi positifnya juga rendah sedangkan nilai prediksi negatifnya tinggi.¹⁰ Hasil penelitian pada TABEL 4 menunjukkan nilai prediksi positif rendah dan prediksi negatif tinggi.

Pemeriksaan antigen urin (viruria) yang dilakukan pada 71 sampel urin menunjukkan hasil 13 sampel urin (18%) terbukti positif terdapat antigen CMV. Pemeriksaan antigen urin ini diperlukan untuk suatu studi epidemiologik yang mempunyai nilai penting dalam kesehatan masyarakat untuk mencegah penularan penyakit dan menentukan upaya pencegahannya. Penderita yang terinfeksi CMV dapat mengeluarkan virus melalui urin selama bertahun-tahun, dapat merupakan sumber penularan bagi orang di sekitarnya. Ditemukannya antigen CMV pada urin merupakan tanda terinfeksi CMV, namun tidak terdapatnya antigen CMV pada urin belum tentu menandakan subyek tidak terinfeksi CMV karena ekskresi virus tersebut sifatnya transien dan sporadik.¹¹ Penelitian yang dilakukan Jones *et al* pada anak-anak yang dirawat di pusat penitipan anak, didapatkan 17% dari 471 anak terdapat antigen CMV dalam urinnya.¹² Pada penelitian ini didapatkan 18% dari anak yang klinis dicurigai CMV viruria positif.

Baku emas pada penelitian ini adalah antigenemia yang menandai adanya viremia (infeksi aktif). Kadar IgG atau IgM saja pada sampel tunggal tidak dapat digunakan untuk diagnostik infeksi akut. Kadar IgG sendirian harus menunjukkan kenaikan

titer 4 kali atau lebih dalam 2 minggu untuk dapat dipakai mendeteksi infeksi akut¹³ dan tingginya titer pada pemeriksaan tunggal bukan untuk diagnostik.¹⁴ Pada penelitian ini pemeriksaan hanya dilakukan satu kali, tidak serial. Penetapan kadar IgG dengan *cut off point* yang didapat dari ROC, yaitu $\geq 264,75$ AU/ml mempunyai sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif berturut-turut adalah: 67%, 70%, 21%, dan 94%, dengan RK 4,5 (TABEL 4). Meskipun AUC IgG tidak berbeda bermakna tetap ditentukan *cut off point* yang terbaik untuk melihat kekuatan perasat diagnostik jika digunakan kombinasi pemeriksaan IgG dan IgM.

Kombinasi kadar IgG dan IgM terhadap antigenemia dengan *cut off point* masing-masing $\geq 264,75$ dan $\geq 0,455$ (yang didapat dari ROC) cukup bermakna untuk perasat diagnostik ($p = 0,035$) dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 81% dan RK 5,3 meskipun dengan IK yang cukup lebar dimungkinkan karena jumlah sampel kurang. Dengan spesifisitas 81% memberi arti bahwa dengan uji kombinasi ini hanya 11% penderita yang dianggap sakit tetapi sebenarnya tidak sakit. Tes dengan spesifisitas tinggi bermanfaat untuk memastikan suatu diagnosis yang telah diduga dengan data lain. Hal ini disebabkan tes yang sangat spesifik jarang sekali positif pada individu tanpa penyakit, karena itu memberi hasil positif palsu yang sedikit. Tes yang sangat spesifik terutama diperlukan bila hasil-hasil positif palsu bisa mengganggu pasien secara fisik, emosional, atau finansial.¹⁵ Sampai sekarang sangat sulit untuk membuktikan hubungan kausal antara kadar antibodi dan penyakit CMV.¹⁶ Hal ini dapat dijelaskan dengan GAMBAR 3. Antibodi IgM anti-CMV terlihat pada 3-4 hari setelah gejalanya tampak dan tetap dapat terlihat beberapa bulan kemudian¹⁶ biasanya dapat meningkat pada 3 sampai 6 bulan setelah terjadi infeksi primer.¹⁴ Adanya antibodi IgG anti-CMV merupakan indikasi paparan terdahulu terhadap virus. IgG mencapai puncak dalam 2 bulan pertama setelah infeksi dan menetap selama hidup. Permasalahan di sini adalah tidak diketahuinya dengan pasti kapan terjadinya infeksi (onset penyakit) dengan sekali pemeriksaan serologi atau antigenemia tanpa dilakukan pengamatan secara serial dalam beberapa bulan bahkan sampai hitungan tahun. Tingginya kadar IgM dapat terjadi pada fase kadar IgM



GAMBAR 3. Pendekatan diagnostik fase infeksi CMV akut, laten dan reaktivasi atau reinfeksi berdasarkan kadar antibodi IgG dan IgM anti-CMV

tersebut akan menuju puncak, mencapai puncak, atau akan mulai turun lagi sehingga ketika kadar IgM tinggi dapat terjadi 2 kemungkinan terdeteksinya antigen di darah, positif saat IgM tinggi menuju puncak dan telah menjadi negatif saat IgM tinggi menuju ke penurunan. Hal ini merupakan salah satu sebab prevalensi infeksi CMV aktif berdasarkan pemeriksaan antigenemia tampak rendah meskipun kadar IgM tinggi sekalipun, selain tidak diketahuinya infeksi primer terjadi.

Teknik pemeriksaan antigenemia yang dipakai pada penelitian ini adalah metode IFAT dengan mouse polyclonal antibody anti-CMV untuk mengikat antigen sehingga terbentuk antibodi primer. Pemberian anti-mouse IgG yang berlabel FITC (*Fluorescein isothiocyanate*) akan membentuk antibodi sekunder. Dengan mikroskop fluoresens ikatan antibodi sekunder yang sudah dilapisi FITC ini akan tampak sebagai sel-sel yang berpendar warna hijau bila terdapat antigen pada leukosit penderita. Kelemahan cara ini adalah adanya reaksi silang dengan antigen selain CMV sehingga menimbulkan reaksi positif palsu¹⁷ dan adanya

kompetitor lain berupa protein yang bisa bereaksi silang dengan poliklonal antibodi IgG yang berada di luar PMN. Kemungkinan kedua ini dapat menyebabkan negatif palsu sehingga menampilkan prevalensi rendah (12%). Namun demikian, prevalensi infeksi CMV aktif sebesar 12% tidak dapat dikatakan rendah karena sampel penelitian adalah sampel darah dari anak yang dicurigai terinfeksi CMV, bukan penderita terinfeksi CMV aktif semua. Penderita terinfeksi CMV aktif tidak dapat ditentukan berdasarkan gambaran klinik ketika penderita datang.

Trombositopenia dapat digunakan untuk mencurigai adanya infeksi CMV aktif. Mekanisme CMV menyebabkan trombositopenia belum diketahui dengan pasti, namun ada 2 hipotesis, yaitu CMV mempunyai efek sitopatik langsung ke megakariosit; atau CMV menimbulkan gangguan imunologis seperti pembentukan antibodi untuk melawan membran trombosit sendiri. Dilaporkan *Bone Marrow Puncture* (BMP) anak CMV dengan trombositopenia menunjukkan dominasi sel limfosit B dan jumlah megakariosit meningkat tanpa

abnormalitas bentuknya. Penemuan inilah yang melandasi pemikiran bahwa CMV menginduksi gangguan imunologis.¹⁸

SIMPULAN

Pemeriksaan serologi dari sampel tunggal kadar IgG atau IgM anti-CMV saja, masing-masing belum bisa dipakai untuk dianalisis adanya infeksi CMV aktif, namun *cut off point* IgM $\geq 0,445$ dapat digunakan untuk menyatakan positif. Apabila peningkatan kadar IgM disertai juga dengan IgG ($\geq 264,75$), maka pemeriksaan serologi kombinasi tersebut dapat digunakan untuk perasat diagnostik infeksi CMV aktif namun tidak dapat membedakan apakah primer, reaktivasi, atau reinfeksi. Nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif pemeriksaan serologi kombinasi tersebut berturut-turut adalah 75 %, 81 %, 27 %, dan 97 %.

KEPUSTAKAAN

1. Abbott AxSYM System. CMV IgG. Note Changes Highlighted, Abbott Laboratories, Illinois, USA, 1999a.
2. Abbott AxSYM System. CMV IgM. Note Changes Highlighted, Abbott Laboratories, Illinois, USA, 1999b.
3. Britt WJ and Alford CA. Cytomegalovirus. In: BN Fields, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JM, Monath TP, Roizman B, and Strauss SE, editors. Fields Virology, Third edition, pp: 2493-512 Lippincott - Raven Publisher, Philadelphia, 1996.
4. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfen CM. Infection Diseases of Children, Ninth Edit., Mosby Year Book, St. Louis Missouri, USA, 1992.
5. Daniel Y, Gull I, Peyser MR, Lessing JB. Congenital Cytomegalovirus infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1995; 63(1): 7-16.
6. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of Cytomegalovirus: Methodologic Aspects and Clinical Applications. Clin Microbiol Rev, 1998; 11: 533-8.
7. Razonable R, Paya VC, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. J Clin Microbiol, 2002; 40: 746-52.
8. Komite Medik RSUP Dr. Sardjito. Standar Pelayanan Medis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito. Medika Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, 2000.
9. Sunartini. Pencegahan dan Pengelolaan Infeksi Cytomegalovirus pada Bayi dan Anak, Sidang Klinik IDI Cab. Sleman, Auditorium RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2001.
10. Puspongoro HD, Wiryia IGN W, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik, In: Sastroasmoro S dan Ismael S, editors. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis, ed.I, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UI, Jakarta, 1995; 126-42.
11. Evans AS. Viral Infection of Humans: Epidemiology and Control. New York: Plenum Publishing Corporation, 1989.
12. Ford-Jones EL, Kitai I, Davis L, Corey M, Farrell H, Petric M, et al. Cytomegalovirus infections in Toronto child-care centers: a prospective study of viral excretion in children and seroconversion among day-care providers, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi/cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8783347&dopt=Abstract.
13. Stagno S. Cytomegalovirus in infection disease of the fetus and newborn infant, Philadelphia: WB Saunders Comp, 1990.
14. Demmler G. Cytomegalovirus, In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Infectious Diseases. Philadelphia, WB Saunders, 1998; 1732-50.
15. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology: The Essential, 2th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1992.
16. Wiedbrouk DL, Johnston. Manual of Clinical Virology, Raven Press, New York, 1996.
17. Abcam Ltd. Mouse IgG antibody(ab6785). [Http://www.abcam.co.uk/index.html?datasheet=6785](http://www.abcam.co.uk/index.html?datasheet=6785), 2002.
18. Sakata H, Ikegami K, Nagaya K, Shirai M, Maruyama S. Thrombocytopenia caused by acquired Cytomegalovirus infection in children. Pediatr Intern, 1999; 41: 113-4.
19. Asikin N. Perkembangan Diagnostik Laboratorium Infeksi Sitomegalovirus, Seminar Sehari dan Diskusi Panel Perkembangan Penanganan Infeksi CMV, Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FK-UI, Jakarta, 2001.
20. Kraat YJ, Stals FS, Christiaans MHL, Lazzarotto T, Landini MP, Bruggeman CA. IgM antibody detection for 38 (ppUL80a) and 150 (ppUL32) kDa proteins by immunoblotting: the earliest parameter for acute Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. J. Med. Virol, 1996; 48: 289-94.
21. Kresno SB. Imunologi diagnosis dan prosedur laboratorium, ed 4, Balai Penerbit FK UI, Jakarta, 2001.