

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi CMV

1. Definisi

Cytomegalovirus (CMV) adalah herpesvirus yang terdapat dimana-mana dan merupakan penyebab umum penyakit manusia. Nama untuk penyakit inklusi sitomegalik klasik berasal dari kecenderungan sel-sel yang terinfeksi cytomegalovirus membesar secara massif. Penyakit inklusi sitomegalik adalah infeksi menyeluruh pada bayi yang disebabkan oleh infeksi dalam rahim atau setelah kelahiran dini dengan cytomegalovirus. Setiap tahun penyakit ini menyebabkan anomaly congenital yang berat pada sekitar 3000-6000 bayi di AS. CMV menimbulkan masalah kesehatan yang penting karena frekuensi infeksi kongenitalnya tinggi. Infeksi yang tak terlihat sering terjadi selama masa kanak-kanak dan remaja. Infeksi CMV berat sering ditemukan pada orang dewasa yang imunitasnya tertekan.

Infeksi CMV tidak harus bergabung dengan infeksi TORCH (*Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex*), juga tidak terbatas pada ibu hamil yang mungkin menularkan kepada janin atau anak yang dapat menyebabkan cacat lahir, buta atau tuli, melainkan dapat menyerang setiap



individu. Infeksi CMV umumnya berjalan simtomatik pada penderita dengan kompetensi system imun tubuh yang baik, namun apabila individu berada dalam kondisi imun belum matang (misalnya janin, bayi baru lahir), tertekan (memakai obat immunosupressan), atau lemah (misalnya menderita kanker, human immunodeficiency virus, dan lain-lain), dapat menimbulkan gejala klinik yang nyata dan berat. Setelah infeksi primer atau infeksi pertama kali, CMV hidup menetap (dormant) dalam gel tubuh inang. Infeksi berjalan laten, namun reaktivasi, replikasi, reinfeksi sering terjadi. Penyebaran dalam tubuh atau endogen dapat terjadi melalui sirkulasi darah dan dari gel ke gel. (Judarwanto, 2009)

Infeksi CMV melibatkan banyak interaksi antara molekul -molekul yang dimiliki oleh CMV dengan molekul inang yang sudah ada ataupun yang terbentuk karena pacuan CMV. Respons imun tubuh sangat berperan untuk meniadakan virus, yang diperantarai gel seperti natural killer atau gel NK, sel limfosit T CD8+ atau T sitotoksik atau T sitolitik, gel T CD4+ yang mengaktifkan makrofag, dan yang diperantarai antibodi seperti IgG dan IgM. Eliminasi ditujukan terhadap protein struktural CMV yang bersifat imunogenik. Mekanisme penghindaran CMV terhadap respons imun tubuh juga terjadi. Infeksi CMV seringkali berjalan asimtomatik atau tanpa gejala, oleh karena itu deteksi secara laboratorik sangat diperlukan. Bahan pemeriksaan atau spesimen yang digunakan ialah serum darah, urin, cairan tubuh lain. Pemeriksaan

laboratorium yang sering dilakukan ialah menetapkan kadar imunoglobulin (Ig) atau antibodi terhadap antigen virus CMV, yaitu IgM, IgG, IgG avidity. Imunoglobulin yang terdeteksi secara laboratorik ini, bukan merupakan antibodi yang mampu meneutralkan antigen protein CMV struktural, sehingga hanya dapat dipakai untuk menunjang diagnosis atau menggambarkan respons tubuh terhadap infeksi CMV. IgM untuk mendeteksi infeksi primer akut yang terbentuk dalam 3-5 hari pasca infeksi, juga untuk mendeteksi infeksi fetus atau kongenital. (Judarwanto, 2009)

CMV memasuki sel dengan cara terikat pada reseptor yang ada di permukaan sel inang, kemudian menembus membran sel, masuk ke dalam vakuole di sitoplasma, lalu selubung virus terlepas, dan *nucleocapsid* cepat menuju ke nukleus sel inang. Dalam waktu cepat setelah itu, ekspresi gen *immediate early* (IE) spesifik RNA (*ribonucleic acid*) atau transkrip gen alfa (α) dapat dijumpai tanpa ada sintesis protein virus *de novo* atau replikasi DNA virus. Ekspresi protein ini adalah esensial untuk ekspresi gen virus berikutnya yaitu gen *early* atau gen β yang menunjukkan transkripsi kedua dari RNA. CMV tidak menghentikan sintesis protein inang, bahkan pada awalnya meningkatkan sintesis protein inang. Hal ini menunjukkan bahwa replikasi dan perakitan CMV, tergantung dari beberapa enzim inang. (Suromo, 2007)\

Pada infeksi primer, IgG muncul kira-kira 2 minggu kemudian. Pada reaktivasi, reinfeksi, IgG muncul lebih cepat disertai kadar yang lebih tinggi dan kekuatan

mengikat yang lebih baik (avidity), sehingga serokonversi dan IgG avidity dipakai untuk membedakan infeksi baru atau lama. Metoda pemeriksaan laboratorium yang digunakan ialah ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) atau ELFA (*enzyme linked immunofluorescent assay*). (Judarwanto, 2009)

Di samping itu, kultur virus, pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) kualitatif dan kuantitatif, dapat dilakukan untuk mengetahui muatan atau pelepasan virus dalam cairan tubuh. Hasil pemeriksaan mikroskopik sedimen urin rutin pengecatan *Sternheimer-Malbin*, yaitu penemuan gel epitel tubulus raksasa (*giant cell*) yang mengandung benda inklusi intranukleus, dipakai untuk mengetahui replikasi virus. (Judarwanto, 2009)

2. Virus CMV

CMV ada yang menyerang hewan, ada pula yang menyerang manusia. HCMV (selanjutnya disebut CMV saja) merupakan *human herpesvirus 5*, anggota family dari 8 virus herpes manusia, subgrup beta-herpesvirus. *Cytomegalo* berarti sel yang besar. Sel yang terinfeksi akan membesar lebih dari atau sama dengan 2x sel yang tidak terinfeksi. *Cytomegalovirus* merupakan parasit yang hidup di dalam sel atau intrasel yang sepenuhnya tergantung pada sel inang untuk memperbanyak diri (replikasi). Virus tidak memiliki organel metabolik seperti yang dijumpai pada prokariot misalnya bakteri atau eukariot misalnya sel manusia. Replikasi virus tergantung dari kemampuan untuk menginfeksi sel inang yang *permissive*, yaitu yang merupakan sel yang tidak

dapat melawan atau merintangi invasi dan replikasi virus. Virus tidak memproduksi baik eksotoksin maupun endotoksin. (Suromo, 2007)

CMV terdiri dari bagian *envelope* (mengandung lipid), *tegument*, *capsid* dan memiliki genom DNA (*deoxyribonucleic acid*) untai ganda berukuran besar yang mampu mengkode lebih dari 227 macam protein dengan 35 macam protein struktural dan lain-lain protein nonstruktural yang tidak jelas fungsinya. Genom DNA dibagi menjadi 2 bagian unik yang dikenal dengan istilah *unique short (U)* dan *unique long (U)*. CMV terdiri dari bermacam *strain* yang dapat dibedakan dengan cara melakukan pencernaan tertentu terhadap genom ini. Protein CMV disebut dengan singkatan p untuk protein, gp atau g untuk glikoprotein, pp untuk *phosphoprotein*. Protein-protein tersebut dapat dijumpai pada bagian-bagian CMV seperti *envelope* sekurang-kurangnya ada 5 macam, *tegument* juga 5 macam yang paling imunogenik serta paling banyak diproduksi, *capsid* ada 5 macam pula yang bersifat imunogenik. Glikoprotein paling imunogenik pada *envelope* ialah glikoprotein B (gB). Semua antibodi yang terbentuk bersifat netralisasi terhadap semua protein imunogen ini, kecuali terhadap glikoprotein 48 dari *envelope* yang terbentuk awal (Suromo, 2007)

3. Gejala Klinis

Infeksi CMV dapat pula menimbulkan manifestasi klinik antara lain sebagai berikut : Infeksi CMV meningkatkan proses inflamasi. Sel terinfeksi CMV dapat mengeksekresi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang merupakan salah satu sitokin proinflamasi. Hal ini terjadi karena protein IE mempengaruhi fungsi sel, mengaktifkan sel yang mengandung genom CMV, serta memacu peningkatan produksi TNF- α sehingga sel terinfeksi CMV laten dapat memacu respons inflamasi. (Suromo, 2007)

Gen IE dapat diekspresikan antara lain oleh monosit. Selain itu, HSP meningkatkan peran protein virus yang bergabung dengannya untuk membangun respons imun dan inflamasi. HSP meningkatkan efek dari protein IE, melindungi dari degradasi, memperpanjang waktu keberadaan di dalam sel, memberi fasilitas untuk transpor protein IE ke sel lain, atau berperan sebagai *chaperone* untuk meningkatkan transpor protein IE ke dalam nukleus. (Suromo, 2007)

Reaktivasi CMV dari fase laten terjadi dalam kondisi yang berhubungan dengan peningkatan sekresi TNF- α . Peningkatan TNF- α menyebabkan akumulasi NF- κ B dan aktivasi DNA dari CMV untuk bereplikasi. Di dalam sitoplasma, NF- κ B berikatan dengan I- κ B yang merupakan famili protein inhibitor. Pemaparan sel dengan berbagai stimulus termasuk sitokin TNF- α menyebabkan aktivasi IKK kompleks (I- κ B kinase kompleks). HSP90 yang merupakan komponen dari *high molecular weight* IKK kompleks memegang peran sebagai regulator positif jalur NF- κ B dengan mengaktifkan IKK

kompleks.³⁰ Sebaliknya, HSP 27 merupakan regulator negatif untuk aktivitas NF- κ B yang diperantarai aktivitas TNF- α dengan mengikat IKK kompleks. Tergantung ekspresi HSP mana yang dominan, TNF- α dapat meningkat atau menurun, replikasi virus dapat terpacu atau tidak. Inflamasi pada CMV dapat memperberat penyakit lain seperti infeksi HIV, dapat pula diperberat oleh molekul mikroba lain seperti endotoksin bakteri atau *lipopolisaccharida* (LPS). (Suromo, 2007)

Mekanisme di mana infeksi CMV dapat meningkatkan replikasi HIV-1 ialah karena stimulasi oleh TNF- α . Kofaktor yang meningkatkan efek produk gen IE terhadap TNF- α , serta transkripsi HIV-1 adalah HSP. Protein IE akan memacu peningkatan produksi sitokin proinflamasi lain yaitu interleukin-1 (IL-1), IL-6 di samping TNF- α , bila sel terstimulasi oleh LPS sebagai kofaktor. (Suromo, 2007)

Infeksi CMV pada anak sangat banyak diumpai hampir di seluruh dunia, baik di negara-negara kaya maupun miskin. Infeksi CMV dapat dibedakan menjadi 3 jenis yaitu infeksi primer, reinfeksi, dan reaktivasi. Infeksi CMV disebut primer jika infeksi tersebut terjadi untuk pertama kali, reinfeksi jika 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 viremianya dibandingkan dengan keadaan infeksi lainnya. 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 (Yunie, dkk. 2002)

4. Epidemiologi

Infeksi CMV tersebar luas di seluruh dunia, dan terjadi endemik tanpa tergantung musim. Iklim tidak mempengaruhi prevalensi. Pada populasi dengan keadaan sosial ekonomi yang baik, kurang lebih 60 - 70% orang dewasa, menunjukkan hasil pemeriksaan laboratorium positif terhadap infeksi CMV. Keadaan ini meningkat kurang lebih 1% setiap tahun.¹ Pada keadaan sosial ekonomi yang jelek, atau di Negara berkembang, lebih dari atau sama dengan 80 - 90% masyarakat terinfeksi oleh CMV.^{1,2,3} Lisyani dalam observasi selama setahun di tahun 2004, mendapatkan dari 395 penderita tanpa keluhan yang memeriksakan diri untuk antibodi anti-CMV, 344 menunjukkan hasil pemeriksaan IgG (imunoglobulin G) seropositif, 7 dari 344 penderita tersebut juga disertai IgM positif, dan 3 penderita hanya menunjukkan hasil IgM positif.

Total seluruhnya 347 orang atau 87,8 % menunjukkan seropositif. Hasil observasi ini menyokong pendapat bahwa sangat banyak masyarakat kita yang terinfeksi oleh CMV, dan sebagian besar sudah berjalan kronik dengan hanya IgG seropositif, tanpa menyadari bahwa hal tersebut telah terjadi. CMV merupakan penyebab infeksi kongenital dan perinatal yang paling umum di

seluruh dunia. Prevalensi infeksi CMV kongenital bervariasi luas di antara populasi yang berbeda, ada yang melaporkan sebesar 0,2 – 3%⁵, ada pula sebesar 0,7 sampai 4,1%. Peneliti lain mendapatkan angka infeksi 1%-2% dari seluruh kehamilan.

Ogilvie melaporkan bahwa penularan seperti ini terjadi kira-kira pada 1 dari 3 kasus wanita hamil.⁷ Infeksi fetus *in utero* yang terjadi ketika ibu mengalami reaktivasi, reinfeksi, biasanya bersifat asimtomatik saat lahir dan kurang menimbulkan *sequelae* (gejala sisa) dibandingkan dengan infeksi primer. Hal ini disebabkan karena antibodi IgG anti-CMV maternal dapat melewati plasenta dan bersifat protektif. Keadaan asimtomatik saat lahir dijumpai pada 5 – 17%, ada pula yang melaporkan 90% dari infeksi CMV kongenital. Infeksi kongenital simtomatik dapat terjadi bila ibu terinfeksi dengan *strain* CMV lain. Numazaki melaporkan sekitar 7% kasus dengan gejala *cytomegalic inclusion disease* (CID) dijumpai pada saat lahir, sedangkan Lipitz melaporkan sebesar 10 – 15%, dan dapat menimbulkan risiko kehilangan pendengaran *sensorineural* yang progresif (*progressive sensorineural hearing loss* atau *SNHL*), atau lain-lain defek perkembangan neurologik (retardasi mental) di kemudian hari.^{5,9} Progresivitas komplikasi neurologis ini berhubungan dengan infeksi CMV yang persisten, replikasi virus, atau respon tubuh anak (Suromo, 2007)

5. Faktor risiko

Tidak ada vektor yang menjadi perantara transmisi atau penularan. Transmisi dari satu individu ke individu lain dapat terjadi melalui berbagai cara. **Transmisi intrauterus** terjadi karena virus yang beredar dalam sirkulasi (viremia) ibu menular ke janin. Kejadian transmisi seperti ini dijumpai pada kurang lebih 0,5 – 1% dari kasus yang mengalami reinfeksi atau rekuren. Viremia pada ibu hamil dapat menyebar melalui aliran darah (*per hematogen*), menembus plasenta, menuju ke fetus baik pada infeksi primer eksogen maupun pada reaktivasi, infeksi rekuren endogen, yang mungkin akan menimbulkan risiko tinggi untuk kerusakan jaringan prenatal yang serius. Risiko pada infeksi primer lebih tinggi daripada reaktivasi atau ibu terinfeksi sebelum konsepsi. Infeksi transplasenta juga dapat terjadi, karena sel terinfeksi membawa virus dengan muatan tinggi. Transmisi tersebut dapat terjadi setiap saat sepanjang kehamilan, namun infeksi yang terjadi sampai 16 minggu pertama, akan menimbulkan penyakit yang lebih berat. (Suromo 2007)

Transmisi perinatal terjadi karena sekresi melalui saluran genital atau air susu ibu. Kira-kira 2% – 28% wanita hamil dengan CMV seropositif, melepaskan CMV ke sekret serviks uteri dan vagina saat melahirkan, sehingga menyebabkan kurang lebih 50% kejadian infeksi perinatal. Transmisi melalui air susu ibu dapat terjadi, karena 9% - 88% wanita seropositif yang mengalami

reaktivasi biasanya melepaskan CMV ke ASI. Kurang lebih 50% - 60% bayi yang menyusu terinfeksi asimtomatik, bila selama kehidupan fetus telah cukup memperoleh imunitas IgG spesifik dari ibu melalui plasenta. Kondisi yang jelek mungkin dijumpai pada neonatus yang lahir prematur atau dengan berat badan lahir rendah. **Transmisi *postnatal*** dapat terjadi melalui saliva, mainan anak-anak misalnya karena terkontaminasi dari vomitus. Transmisi juga dapat terjadi melalui kontak langsung atau tidak langsung, kontak seksual, transfusi darah, transplantasi organ. Penyebaran endogen di dalam diri individu dapat terjadi dari sel ke sel melalui desmosom yaitu celah di antara 2 membran atau dinding sel yang berdekatan. Di samping itu, apabila terdapat pelepasan virus dari sel terinfeksi, maka virus akan beredar dalam sirkulasi (*viremia*), dan terjadi penyebaran *per hematogen* ke sel lain yang berjauhan, atau dari satu organ ke organ lainnya. (Suromo, 2007)

6. Diagnosis

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. Pemeriksaan serologi ini untuk mengetahui respon imun tubuh terhadap infeksi CMV. Fluktuasi

immunoglobulin sering tinggi pada individu sehat tanpa sakit oleh CMV sehingga interpretasi hasil titer antibody sangat sulit untuk mengambil kesimpulan. (Yunie, dkk. 2002)

B. Perilaku Seks Bebas

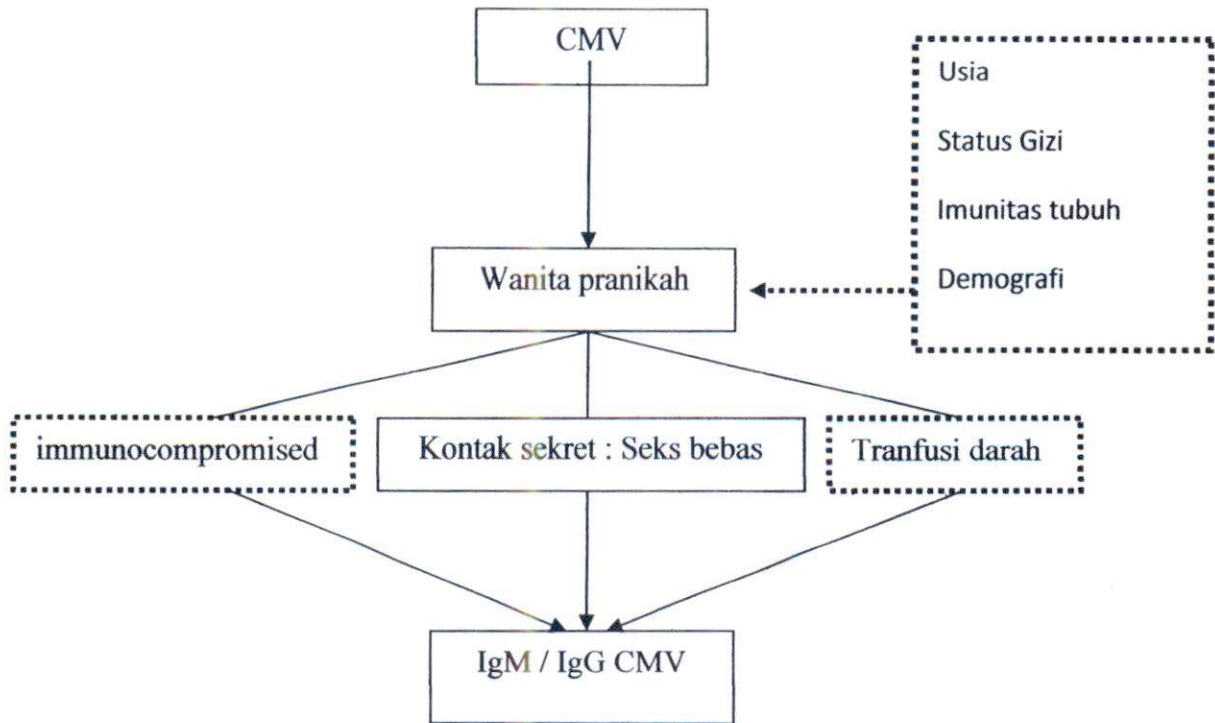
Pada masa sekarang, ada kecenderungan masyarakat Indonesia mulai melupakan nilai-nilai dalam ajaran agamanya. Banyak kasus terjadi yang bertentangan dengan nilai-nilai agama. Misalnya, minum minuman keras, aborsi, perilaku seks bebas, bahkan sudah banyak yang melakukan perilaku yang disebut *one night stand* (melakukan perilaku seks bebas bukan dengan pasangannya hanya untuk satu malam), dan *'swinging'* (bertukar pasangan). Kondisi yang terjadi pada dua pribadi yang telah berhubungan satu sama lain menjadi semakin intim sehingga dapat menimbulkan perilaku seks bebas. (Andisti, 2008)

Papalia, Olds, dan Feldman (2004) berpendapat bahwa perilaku seks bebas diidentikkan dengan gaya hidup modern. Menurut Bloom dan Campbell (dalam Simpson, 1987), bahwa hubungan intim yang memuaskan dapat membuat seseorang memiliki fisik dan keadaan psikologis yang sehat. Hubungan intim dapat berkembang dengan mudah bila seseorang memiliki kapasitas untuk berbagi dan memahami orang lain. Jika individu tidak dapat mencapai keintiman dengan orang lain, maka ia akan merasa terisolasi (Andisti, 2008)

Berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa remaja sangat rentan berisiko tertular penyakit menular seksual, kurangnya informasi kesehatan reproduksi khususnya tentang penyakit menular seksual dan pencegahannya, membuat remaja berani melakukan hubungan seksual. 35,5% remaja laki-laki dan 33,7% remaja perempuan di 4 propinsi (Jawa Tengah, Jawa Timur, Jawa Barat dan Lampung). Bila sikap dan perilaku seks remaja tidak terkendali, tentu akan terjadi kemerosotan moral dan etika dalam lingkungan pergaulannya, dan akan berdampak buruk untuk perkembangan fisik, mental dan kepribadian remaja. Remaja akan menjadi kehilangan kendali dan kepercayaan diri apabila tidak dibimbing dan diberikan pengetahuan yang benar tentang kesehatan reproduksi khususnya mengenai penyakit menular seksual. (Falentina, 2006)

Sementara itu, salah satu jalan penularan CMV adalah transmisi postnatal yaitu dapat terjadi melalui saliva, mainan anak-anak misalnya karena terkontaminasi dari vomitus. Transmisi juga dapat terjadi melalui kontak langsung atau tidak langsung kontak seksual, transfusi darah, transplantasi organ. (Suromo, 2007)

C. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

1. Prevalensi infeksi CMV pada wanita pra-nikah > 90%.
2. Terdapat hubungan antara kontak sekret pada wanita pra-nikah pelaku seks bebas dengan prevalensi seropositif CMV.