

**EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI HIPERIMUNOGLOBULIN
CYTOMEGALOVIRUS TERHADAP KEJADIAN INFEKSI
KONGENITAL HUMAN CYTOMEGALOVIRUS****EFFICACY AND SAFETY OF CYTOMEGALOVIRUS
HYPERIMMUNOGLOBULIN THERAPY AGAINST THE
INCIDENCE OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS CONGENITAL
INFECTION****Abitmer Gultom^{1*}, Karlos Berlusconi Sihaloho²**^{1,2} Universitas Kristen IndonesiaE-mail: abitmer.gultom@uki.ac.id^{1*}, coronariacordis@gmail.com²**Abstrak**

Latar Belakang: Infeksi cytomegalovirus pada kehamilan dapat menyebabkan cmv kongenital. Terapi hiperimmunoglobulin human Cytomegalovirus (CMV) bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi vertikal kepada janin yang menyebabkan kongenital cmv, Oleh karena itu, penulis melakukan tinjauan literatur sistematis untuk mengetahui khasiat hiperimmunoglobulin dengan meninjau parameter hasil. Metode: Tinjauan literatur sistematis yang mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Hasil: Melalui pencarian data di Pubmed, Science Direct, dan Cochrane menggunakan kata kunci 'Therapy' 'Pregnancy' 'Pregnant' 'Cytomegalovirus' 'Treatment', didapatkan 230 artikel. Kemudian dilakukan seleksi, terdapat 52 artikel yang terekresi, Review artikel sebanyak 43, case control studies sebanyak 30, cohort studies sebanyak 35, dan observational studies sebanyak 71 artikel, sehingga didapatkan 2 jurnal yang memnuhi kriteria inklusi. Kesimpulan sebanyak 30% dan 35,6% kejadian kongenital CMV pada kelompok ibu yang diberikan HIG, dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sebesar 44%.

Kata kunci: Hiperimmunoglobulin, Cytomegalovirus, Kehamilan, Terapi

Abstract

Background: Cytomegalovirus infection in pregnancy can cause congenital human Cytomegalovirus (CMV). CMV hyperimmunoglobulin therapy aims to prevent vertical infection to the fetus causing congenital CMV, therefore, the authors conducted a systematic literature review to determine the efficacy of hyperimmunoglobulin by reviewing outcome parameters. Methods: Systematic literature review following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analysis (PRISMA) guidelines. Results: Through data search in Pubmed, Science Direct, and Cochrane using the keywords 'Therapy' 'Pregnancy' 'Pregnant' 'Cytomegalovirus' 'Treatment', 230 articles were obtained. Then the selection was carried out, there were 52 articles that were excluded, 43 review articles, 30 case control studies, 35 cohort studies, and 71 observational studies, so that 2 journals were obtained that met the inclusion criteria. Conclusion: as much as 30% and 35.6% of CMV congenital events in the group of mothers given HIG, compared to the control group which was 44%.

Keywords: *Hyperimmunoglobulin, Cytomegalovirus, Pregnancy, Treatment.*

PENDAHULUAN

Human Cytomegalovirus (CMV) adalah infeksi bawaan yang paling umum di negara berkembang, angka kejadiannya hingga 0,7% dari semua kelahiran hidup (Kagan & Hamprecht, 2017). Sekitar 11% neonatus yang terinfeksi, lahir dengan penyakit klinis dan risiko 30-40% gejala sisa neurologis jangka panjang (Kagan & Hamprecht, 2017; Townsend dkk., 2013), sementara neonatus tanpa gejala memiliki risiko 6-23% mengalami gangguan pendengaran di kemudian hari dalam kehidupan (Fowler & Boppana, 2006). Di Eropa, infeksi CMV primer terjadi pada 1-8% wanita hamil, dengan tingkat penularan CMV maternofetal sebesar 32%. Diperkirakan 25% bayi yang baru lahir akan tertular infeksi jika ibu mereka terinfeksi pada trimester pertama dan angka ini meningkat dua kali lipat pada trimester berikutnya (Townsend dkk., 2013).

Namun, baru-baru ini, Shara-Nissan et al. melaporkan uji coba acak terkontrol plasebo pertama yang menunjukkan bahwa pengobatan dengan valasiklovir oral dapat mengurangi tingkat penularan vertikal pada infeksi CMV primer trimester pertama (Shahar-Nissan dkk., 2020). Pengalaman penelitian yang lebih

luas tersedia untuk hyperimmunoglobulin spesifik CMV (CMV-HyperIg), penelitian nonrandomized telah mendukung manfaat potensial pada hasil klinis neonatus yang terinfeksi (Nigro dkk., 1999, 2020). Bukti dari uji coba prospektif tentang kemampuan CMV-HyperIg untuk mencegah infeksi CMV bawaan masih samar-samar. Sedangkan berdasarkan hasil penelitian Nigro et al. didapatkan penurunan 24% yang signifikan dalam tingkat transmisi vertikal dalam studi non-acak, dalam 2 uji coba terkontrol plasebo acak berikutnya, Revello et al dan Hughes et al menemukan penurunan 14% dan peningkatan 3%, dan didapatkan pada masing-masing penelitian, hasil yang secara statistik tidak signifikan (Hughes, 2019; Nigro dkk., 2005; Revello dkk., 2014).

Sampai saat ini penelitian mengenai terapi untuk mengobati infeksi cytomegalovirus pada ibu hamil masih sangat sedikit dan terbatas, maka dari itu tujuan utama penelitian adalah untuk menggambarkan efikasi serta keamanan terapi dengan menggunakan hyperimmunoglobulin pada ibu hamil yang terinfeksi cytomegalovirus.

METODE

Tinjauan sistematis dilakukan berdasarkan aturan pernyataan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Uji coba terkontrol secara acak ditelaah melalui database medis, dengan aturan Operator *Boolean Cytomegalovirus, OR CMV AND Pregnancy, OR Pregnant AND Hyperimmunoglobulin*.

Hasil pencarian diunduh dan selanjutnya, penghapusan duplikat dilakukan menggunakan aplikasi Zotero. Studi kemudian disaring, diekstraksi, dianalisis, dan disintesis untuk data kualitatif dan kuantitatif. Judul dan abstrak penelitian disaring sesuai dengan kriteria inklusi oleh satu pengulas independen. Setiap ketidaksepakatan didiskusikan untuk mencapai kesepakatan.

Penelitian ini disaring dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah (1) P = Population. Pasien hamil. (2) I = intervention. Penelitian yang memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam meta-analisis hanya menggunakan terapi hyperimmunoglobulin CMV tanpa batasan dosis dan rute pemberian. (3) C = Comparison. Studi membandingkan penggunaan hyperimmunoglobulin CMV dengan plasebo atau biomaterial lain

yang memenuhi syarat untuk systematic review. (4) O = Outcome. Variabel hasil utama dari penelitian yang memenuhi syarat diwakili oleh terjadi congenital CMV pada bayi. (5) S = Settings. Hanya studi RCT yang disertakan.

Kriteria eksklusi adalah laporan kasus, studi observasi, penelitian pada hewan, studi teknis (protokol), dan ulasan (*review*). Hasil pencarian diunduh dan selanjutnya, penghapusan duplikat juga dilakukan menggunakan aplikasi Zotero. Studi berdasarkan judul dan abstrak kemudian dilanjutkan dengan kriteria inklusi oleh satu pengulas independen.

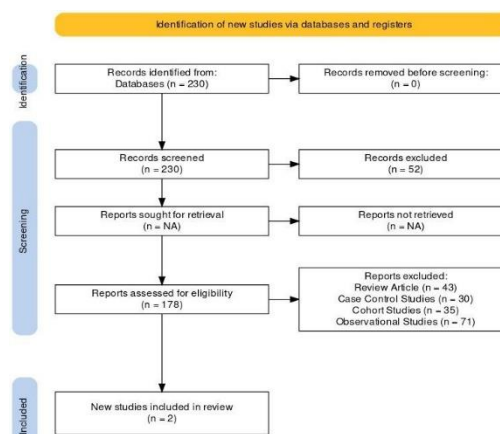
Pengumpulan data dalam penelitian ini mengikuti diagram alur PRISMA, termasuk identifikasi penelitian dalam *database*; penyaringan duplikasi, judul, dan abstrak; menilai teks kelayakan lengkap; dan ekstraksi dan analisis penelitian yang disertakan. Kami mengekstraksi studi secara manual pada tabulasi ekstraksi. Data yang diekstrak adalah (1) Penulis dan tahun publikasi, (2) Negara, (3) Desain studi, (4) Karakteristik dan jumlah sampel, (5) Umur Partisipan, (6) Angka kejadian congenital CMV, (7) Jenis Intervensi, (8) Dosis, dan (9) Kelompok Kontrol.

Studi inklusi akhir dievaluasi untuk risiko bias menggunakan *Revised Tool*

for Risk of Bias in Randomized Trials (RoB 2.0) yang terdiri dari lima domain. Penulis akan menilai risiko bias sesuai dengan algoritma yang telah dibuat oleh *Cochrane*. Hasilnya kemudian akan diinput dalam file domain bias (.xlsx). File tersebut kemudian akan dimasukkan ke dalam website ROBVIS agar data yang dihasilkan dapat divisualisasikan dengan baik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Semua studi dipublikasikan dari tahun 2014 sampai 2021. Jumlah sampel



Gambar 1 Alogaritma Prisma

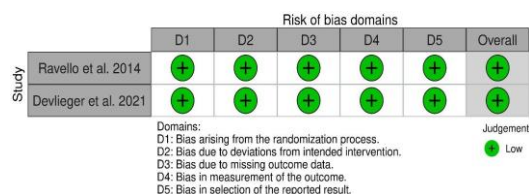
pada studi berkisar dari 123 sampai 304 dan durasi *follow-up* 30 hari. Didapatkan Rata-rata usia pasien dalam studi ini intervensi vs kontrol (30 tahun vs 29,9 tahun). Semua pasien didapatkan memenuhi syarat, yaitu menunjukkan adanya kejadian kongenital CMV.

Tabel 1. Karakteristik Studi

Studi	Desan Studi	Sampel		Jenis Intervensi	Umur Rata-Rata	Dosis Terapi	Follow-up (bulan)	Kontrol	Kejadian Kongenital CMV
		Karakteristik	Jumlah						
Ravello et al, 2014	RCT	Ibu hamil yang terkena infeksi primer CMV pada usia kehamilan 5-26 minggu	123	Injeksi Intravena	30	100 U/KgBB	1	Plasebo	45 neonatus
Devlieger et al, 2021	RCT	Ibu hamil berusia 18-45 tahun yang diskriming CMV pada usia < 14 minggu	304	Injeksi Intravena	29,9	200 U/KgBB	1	Plasebo	31 neonatus

Penilaian Risiko Bias

Artikel yang didapat memiliki risiko bias yang rendah sebagai individu (gambar 1).



Gambar 1. Penilaian Bias

Tabel 2. Angka Kejadian Kongenital CMV

Studi	Kelompok Intervensi	Kelompok Kontrol
Ravello et al, 2014 ¹¹	18 Kongenital CMV dari 61 Kelahiran (30%)	27 kongenital CMV dari 62 kelahiran (44%)
Devlieger et al, 2021 ¹²	16 Kongenital CMV dari 45 Kelahiran (35,6%)	15 Kongenital CMV dari 34 Kelahiran (44%)

Berdasarkan hasil studi Ravello et al didapatkan sebanyak 30% kejadian kongenital CMV pada kelompok ibu yang diberikan HIG, sedangkan pada hasil studi Devlieger et al didapatkan sebanyak 35,6% angka kejadian kongenital CMV pada kelompok ibu yang diberikan HIG.

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis, didapatkan pada penelitian hasil studi Ravello et al didapatkan sebanyak 30% kejadian kongenital CMV pada kelompok ibu yang diberikan HIG, sedangkan pada hasil studi Devlieger et al didapatkan sebanyak 35,6% angka

kejadian kongenital CMV pada kelompok ibu yang diberikan HIG dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sebesar 44% pada kedua studi. Pada penelitian Ravello et al, didapatkan hasil yang tidak signifikan antara kelompok ibu dengan pemberian HIG dengan plasebo, begitupula berdasarkan hasil penelitian Devlieger et al, didapatkan hasil yang tidak signifikan pada kelompok ibu yang diberikan terapi HIG dibandingkan dengan kelompok plasebo (Devlieger dkk., 2021; Revello dkk., 2014).

Demikian pula, globulin hiperimun tidak secara signifikan mengubah tingkat DNA ibu dalam darah atau waktu untuk membersihkan DNA dari darah, juga tidak secara signifikan mengubah tingkat DNA dalam plasenta. Tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat DNA dalam darah yang dicatat pada kedua kelompok penelitian antara wanita yang menularkan virus dan mereka yang tidak menularkan virus pada sebuah temuan yang sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya (Revello dkk., 2014). Dalam sebuah penelitian, 27 dari 67 bayi baru lahir (40%) yang lahir dari ibu yang telah diobati dengan immune globulin intravena ditemukan terinfeksi saat lahir. Namun, tidak jelas apakah kemanjuran

pengecahan yang lebih rendah dari globulin imun standar dibandingkan dengan globulin hiperimun disebabkan oleh perbedaan antara protokol penelitian atau persiapan globulin imun (Adler & Nigro, 2009; Revello dkk., 2014).

Infeksi kongenital CMV merupakan salah satu penyebab utama kecacatan pada bayi. Penularan CMV melalui plasenta menghasilkan sekuel dari hasil yang merugikan, termasuk pembatasan pertumbuhan janin yang parah, hidrosefalus, mikrosefali, dan kematian janin (Dollard dkk., 2007; El-Qushayri dkk., 2021). Infeksi CMV lebih terkait dengan sistem saraf pusat atau kerusakan organ seperti gangguan pendengaran sensorineural, gangguan pendengaran bilateral, keterbelakangan mental, dan korioretinitis daripada infeksi berulang. Kehadiran antibodi ibu pada infeksi sekunder, yang bertindak sebagai penghalang pertahanan, mengurangi hasil kelahiran yang merugikan tetapi tidak mencegah perjalanan virus transplasenta (El-Qushayri dkk., 2021).

Pengobatan utama yang disarankan adalah gansiklovir dan valgansiklovir. Valgansiklovir ini lebih aman dalam hal neutropenia. Neonatus yang menerima 6 mg/kg gansiklovir secara intravena dua kali per hari menunjukkan peningkatan

hasil pendengaran. Persentase yang signifikan dari reaksi merugikan neutropenia di antara pasien yang diobati membuat pasien enggan untuk terus menggunakan gansiklovir. Valgansiklovir tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam hasil dibandingkan dengan kontrol meskipun profil keamanannya yang baik (Chen dkk., 2023; Choodinatha dkk., 2023; El-Qushayri dkk., 2021).

Tidak adanya vaksin untuk melindungi dari infeksi CMV mendorong perlunya mengembangkan strategi lain untuk pencegahan dan pengobatan ibu hamil dan bayi yang baru lahir. Namun, tujuan pemberian hiperimmunoglobulin pada ibu yang terinfeksi tampaknya menjadi faktor prediktor yang signifikan untuk tingkat CMV bawaan (El-Qushayri dkk., 2021).

KESIMPULAN

Sebanyak 30% dan 35,6% kejadian kongenital CMV pada kelompok ibu yang diberikan HIG, dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sebesar 44%. Pemberian terapi hiperimmunoglobulin pada ibu hamil pada penelitian hingga saat ini terutama dengan uji klinik randomisasi masih memberikan hasil yang tidak signifikan

dibandingkan dengan kelompok plasebo, namun terbukti dapat mengurangi angka kejadian kongenital CMV. Maka dari itu masih perlunya penelitian-penelitian uji klinik randomisasi untuk melihat dan mengetahui efikasi penggunaan hyperimmunoglobulin terutama pada ibu hamil untuk mencegah terjadinya kongenital CMV

DAFTAR PUSTAKA

- Adler, S. P., & Nigro, G. (2009). Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials. *Journal of Clinical Virology*, *46*, S54–S57. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.08.017>
- Chen, Y.-N., Hsu, K.-H., Huang, C.-G., Chiang, M.-C., Chu, S.-M., Chen, C.-L., Hsu, J.-F., & Chueh, H.-Y. (2023). Clinical Characteristics of Infants with Symptomatic Congenital and Postnatal Cytomegalovirus Infection—An 11-Year Multicenter Cohort Study in Taiwan. *Children*, *11*(1), 17. <https://doi.org/10.3390/children11010017>
- Choodinatha, H. K., Jeon, M. R., Choi, B. Y., Lee, K.-N., Kim, H. J., & Park, J. Y. (2023). Cytomegalovirus infection during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science*, *66*(6), 463–476. <https://doi.org/10.5468/ogs.23117>
- Devlieger, R., Buxmann, H., Nigro, G., Enders, M., Jückstock, J., Siklós, P., Wartenberg-Demand, A., Schüttrumpf, J., Schütze, J., Rippel, N., Herbold, M., Niemann, G., & Friese, K. (2021). Serial Monitoring and Hyperimmunoglobulin versus Standard of Care to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Phase III Randomized Trial. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *48*(8), 611–623. <https://doi.org/10.1159/000518508>
- Dollard, S. C., Grosse, S. D., & Ross, D. S. (2007). New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in Medical Virology*, *17*(5), 355–363. <https://doi.org/10.1002/rmv.544>
- El-Qushayri, A. E., Ghozy, S., Abbas, A. S., Dibas, M., Dahy, A., Mahmoud, A. R., Afifi, A. M., & El-Khazragy,

- N. (2021). Hyperimmunoglobulin therapy for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19(5), 661–669. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1846521>
- Fowler, K. B., & Boppana, S. B. (2006). Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *Journal of Clinical Virology*, 35(2), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.016>
- Hughes, B. (2019). LB17. Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Supplement_2), S1000–S1001. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz415.2500>
- Kagan, K. O., & Hamprecht, K. (2017). Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/S00404-017-4380-2/METRICS>
- Nigro, G., Adler, S. P., La Torre, R., & Best, A. M. (2005). Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. *New England Journal of Medicine*, 353(13), 1350–1362. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043337>
- Nigro, G., Adler, S. P., Lasorella, S., Iapadre, G., Maresca, M., Mareri, A., Di Paolantonio, C., Catenaro, M., Tambucci, R., Mattei, I., Carta, G., D'Alfonso, A., Patacchiola, F., Aurora Fioroni, M., Manganaro, L., Giacotti, A., Pancallo, D., Lauri, S., Liuzzi, G., ... Pisano, P. (2020). High-Dose Cytomegalovirus (CMV) Hyperimmune Globulin and Maternal CMV DNAemia Independently Predict Infant Outcome in Pregnant Women With a Primary CMV Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1491–1498. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1030>
- Nigro, G., La Torre, R., Anceschi, M. M., Mazzocco, M., & Cosmi, E. V. (1999). Hyperimmunoglobulin therapy for a twin fetus with cytomegalovirus infection and growth restriction. *American*

- Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(5), 1222–1226.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70620-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70620-4)
- Revello, M. G., Lazzarotto, T., Guerra, B., Spinillo, A., Ferrazzi, E., Kustermann, A., Guaschino, S., Vergani, P., Todros, T., Frusca, T., Arossa, A., Furione, M., Rognoni, V., Rizzo, N., Gabrielli, L., Klersy, C., & Gerna, G. (2014). A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1316–1326.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310214>
- Shahar-Nissan, K., Pardo, J., Peled, O., Krause, I., Bilavsky, E., Wiznitzer, A., Hadar, E., & Amir, J. (2020). Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 396(10253), 779–785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31868-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31868-7)
- Townsend, C. L., Forsgren, M., Ahlfors, K., Ivarsson, S.-A., Tookey, P. A., & Peckham, C. S. (2013). Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*, 56(9), 1232–1239.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit018>