

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Infeksi *cytomegalovirus* kongenital

##### 2.1.1 Etiologi

*Cytomegalovirus* (CMV) merupakan virus DNA yang tergolong dalam genus virus Herpes. Virus yang spesifik menyerang manusia disebut sebagai *human* CMV dan merupakan *human herpesvirus* 5, anggota famili dari 8 virus herpes manusia, subgrup beta-herpes-virus.<sup>1, 4, 5</sup> Penamaan *Cytomegalo* terkait pembesaran ukuran sel sampai dengan dua kali lipat dari ukuran sel yang tidak terinfeksi. CMV merupakan parasit yang hidup di dalam sel atau intrasel yang sepenuhnya tergantung pada sel inang untuk replikasi.<sup>5</sup> Replikasi virus tergantung dari kemampuan untuk menginfeksi sel inang yang *permissive*, yakni suatu kondisi dimana sel tidak mampu melawan invasi dan replikasi dari virus. CMV tidak menghasilkan endotoksin maupun eksotoksin.<sup>4</sup>

Struktur CMV terdiri dari bagian *tegument*, *capsid*, dan *envelope* yang kaya akan lipid. Virus mengandung genom DNA (*deoxyribonucleic acid*) untai ganda berukuran besar yang mampu mengkode lebih dari 227 macam protein dengan 35 macam protein struktural dan protein non struktural yang tidak jelas fungsinya.<sup>4</sup>

CMV menginfeksi sel dengan cara terikat pada reseptor pada permukaan sel inang, kemudian menembus membran sel, masuk ke dalam vakuole di sitoplasma, lalu selubung virus terlepas, dan *nucleocapsid* cepat menuju nukleus sel inang. Ekspresi gen *immediate early* (IE) spesifik RNA (*ribonucleic acid*) atau transkrip gen alfa ( $\alpha$ ) terjadi segera setelah nukleus sel inang terinfeksi dan 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  $\beta$  yang menunjukkan transkripsi kedua dari RNA. Beberapa enzim pada sel inang menentukan kemampuan replikasi dan perakitan dari CMV.<sup>4</sup> Replikasi virus dan nukleokapsid dibentuk dalam nukleus, dimana selubung virus terdapat dalam sitoplasma. Setelah lepas dari sel, virus dapat ditemukan dalam urin, dan terkadang dalam cairan tubuh, menyerap  $\beta$ 2-mikroglobulin, suatu rantai sederhana dari kelas I molekul antigen leukosit manusia (HLA). Substansi ini melindungi antigen virus dan mencegah netralisasi oleh antibodi, sehingga meningkatkan infeksiitasnya.<sup>5</sup>

### 2.1.2 Epidemiologi

Infeksi CMV tersebar luas di seluruh dunia, terjadi secara endemik dan tidak dipengaruhi oleh musim. Prevalensi CMV sangat bervariasi yakni antara 0,2-2,4% pada negara yang berbeda.<sup>1,6</sup> Pada populasi dengan sosial ekonomi yang baik ditemukan 60-70% dewasa dengan hasil pemeriksaan laboratorium positif infeksi CMV. Angka ini meningkat

kurang lebih 1% per tahun. Sedangkan pada negara berkembang atau sosial ekonomi yang jelek maka populasi dengan infeksi CMV positif ditemukan lebih tinggi yakni berkisar 80-90%.<sup>4</sup> Di Indonesia belum didapatkan cukup data mengenai prevalensi infeksi CMV pada populasi namun, ditemukan sebanyak 90% populasi umum dengan seropositif CMV.<sup>1</sup>

CMV merupakan penyebab infeksi kongenital yang paling umum di seluruh dunia terutama pada negara-negara berkembang.<sup>3,14</sup> Infeksi CMV dapat berasal dari urin, sekret orofaring, sekret servikal dan vaginal, semen, air susu ibu, air mata, dan darah.<sup>15</sup> Prevalensi infeksi CMV kongenital sangat bervariasi, ada yang melaporkan sebesar 0,2-3% ada pula sebesar 0,7% sampai 4,1%.<sup>4</sup> Di Amerika Serikat insidensi CMV pada bayi sampai usia 6 bulan adalah 39-56%. Hal ini disebabkan pemberian ASI yang kembali populer di kalangan ibu.<sup>1</sup> Selain itu, penelitian lain mengemukakan bahwa prevalensi CMV yakni 1-2% dari seluruh kehamilan. Infeksi CMV seperti yang dilaporkan oleh Ogilvie terjadi pada 1 dari 3 kasus wanita hamil.<sup>4</sup>

Infeksi dapat terjadi karena beberapa sebab diantaranya adalah reaktivasi dan reinfeksi virus dimana seringkali bersifat asimtomatik dan menimbulkan gejala sisa atau *sequele* yang lebih sedikit dibandingkan pada wanita yang mengalami infeksi primer. Infeksi CMV primer terjadi pada 0,15-2,0% dari populasi wanita hamil dan berisiko mengalami transmisi secara vertikal dari ibu ke fetus sebesar 30-40%. Saat ini, faktor

resiko terjadinya reaktivasi ataupun reinfeksi pada wanita dengan seropositif CMV belum diketahui secara jelas.<sup>4</sup> Berdasarkan jumlah populasi pasien infeksi CMV kongenital maka 10-15% merupakan infeksi yang simtomatik dimana lebih dari 30% bersifat fatal. Infeksi yang asimtomatik terjadi pada 85-90% dan lebih dari 15% akan mengalami *sequele* di kemudian hari.<sup>9</sup>

### 2.1.3 Penyebaran infeksi

Sumber infeksi sangat mudah ditemui dalam kehidupan sehari-hari yakni semen, darah, ASI, air mata, tinja, saliva, sekret servikal maupun vaginal.<sup>16,15</sup> Penyebaran dapat terjadi dengan cara kontak langsung dan tidak ditemui pada peralatan yang terkontaminasi. Penyebaran infeksi CMV dapat terjadi vertikal maupun horizontal. Penyebaran bersifat vertikal terjadi pada infeksi wanita hamil yang mengenai fetusnya. Terdapat 3 jenis infeksi pada wanita hamil yaitu infeksi primer, reaktivasi dari infeksi laten, dan reinfeksi.<sup>17</sup> Infeksi primer merupakan infeksi yang pertama kali terjadi dan didapat pada waktu bayi, anak, remaja maupun saat hamil. Reaktivasi atau infeksi rekurens merupakan infeksi yang kembali aktif dan reinfeksi adalah terjadinya infeksi berulang oleh virus CMV dengan galur sama atau beda. Kondisi-kondisi yang dapat memicu terjadinya reinfeksi adalah kondisi imunokompromais, misalnya pasien HIV, transplantasi, dan kemoterapi.<sup>1,5, 18</sup>

Transmisi intrauterin dapat terjadi karena virus yang beredar dalam sirkulasi (viremia) ibu menular ke janin. Keadaan ini terjadi pada 0,5-1% kasus yang mengalami reinfeksi atau rekurens. Risiko infeksi primer lebih tinggi dibandingkan reaktivasi atau ibu terinfeksi sebelum konsepsi. Transmisi intrauterus dapat terjadi sepanjang usia kehamilan namun seringkali menimbulkan manifestasi yang lebih berat jika terjadi pada usia kehamilan 16 minggu.<sup>4</sup>

#### **2.1.4 Patogenesis infeksi *cytomegalovirus***

Transmisi *in-utero* pada CMV dapat terjadi pada infeksi primer maupun pada infeksi rekurens. Infeksi CMV primer terjadi pada individu yang baru pertama kali terinfeksi dan dapat berlangsung sebagai infeksi simptomatis maupun asimtomatis. Pada sebagian kasus infeksi CMV pada ibu hamil seringkali ditemukan tanpa gejala atau asimtomatis. Infeksi CMV kongenital 30-40% lebih sering ditemukan pada infeksi primer.<sup>19</sup> Virus akan menetap pada jaringan hospes dalam waktu yang tidak terbatas. Infeksi laten terjadi bila virus yang menetap masuk ke dalam sel-sel dari berbagai jaringan.<sup>5</sup>

Pada keadaan tertentu eksaserbasi dari infeksi laten disertai multiplikasi virus. Keadaan tersebut dapat terjadi pada individu dengan immunosupresi seperti infeksi HIV, atau obat-obatan yang dikonsumsi pada pasien transplantasi organ maupun pasien keganasan.<sup>19</sup>

Infeksi CMV dapat terjadi secara rekuren pada penyakit tertentu maupun keadaan supresi imun yang iatrogenik. Gejala klinis yang terdapat pada bayi dengan infeksi CMV rekuren lebih ringan dibandingkan pada infeksi primer. Keadaan tersebut terjadi karena imunitas ibu yang dapat melemahkan infeksi terhadap janin.<sup>19</sup>

Infeksi CMV dapat dipengaruhi oleh usia kehamilan.<sup>20</sup> Infeksi yang terjadi pada usia kehamilan yang lebih muda akan menimbulkan manifestasi klinis yang lebih berat sehingga prognosis pasien semakin buruk.<sup>11, 21</sup> Pada infeksi CMV kongenital, janin yang terinfeksi sebelumnya telah mengalami infeksi pada plasenta yang selanjutnya menyebar secara hematogen dan menginfeksi janin.<sup>1</sup>

### **2.1.5 Manifestasi klinis**

Gejala dan tanda yang timbul akibat infeksi CMV kongenital ditentukan oleh beberapa hal seperti usia kehamilan saat terinfeksi, rute penularan, dan kemampuan imun individu.<sup>14,22</sup> Penelitian yang pernah dilakukan di Amerika pada tahun 2009 menyebutkan jumlah bayi yang terinfeksi CMV kongenital dengan kelainan yang simptomatik saat lahir sebesar 10% dan sisanya tidak ditemukan bukti kelainan saat lahir.<sup>15</sup> Pada bayi dengan infeksi CMV kongenital dapat ditemukan *Cytomegalic Inclusion Disease* (CID) yang memiliki tanda dan gejala klinis berupa hiperbilirubinemia, ptekie atau purpura, hepatosplenomegali, infeksi saluran nafas dan variasi dari kelainan-kelainan ekstraneural dan

okuloserebral.<sup>23</sup> Pada beberapa kepustakaan juga disebutkan korioretinitis, mikrosefali, *Intra Uterine Growth Retardation* (IUGR) sebagai bagian dari CID. Sedangkan pada keadaan lanjut seringkali ditemukan penyulit berupa *sequel* yang merupakan manifestasi infeksi CMV. *Sequel* yang paling banyak dijumpai yakni abnormalitas perkembangan berupa tuli sensoris atau *Sensory Neural Hearing Loss* (SNHL) keadaan ini banyak ditemukan terutama pada infeksi CMV asimtomatik.<sup>1, 24</sup>

CMV merupakan virus yang paling sering menyebabkan gangguan perkembangan. Gangguan psikomotor seringkali ditemukan bersamaan dengan gangguan neurologik dan mikrosefal. Selain itu, defek pada fungsi motorik, retardasi mental serta defek pada gigi seringkali ditemukan pada infeksi CMV kongenital.<sup>14</sup> Hambatan perkembangan tersebut terjadi pada 70% pasien infeksi CMV kongenital simtomatik yang hidup.<sup>1</sup>

Infeksi CMV kongenital bisa didapatkan melalui infeksi perinatal dimana seringkali dijumpai prematuritas, hepatosplenomegali, neutropenia, limfositosis dan trombositopenia. Infeksi CMV juga dapat terjadi akibat transfusi darah, transplantasi jaringan, dan individu dengan imunokompromais. Pada keadaan diatas manifestasi yang ditimbulkan lebih ringan daripada infeksi CMV kongenital yang didapat *in utero*.<sup>1</sup>

#### **2.1.6 Pemeriksaan penunjang dalam menilai *neurodevelopmental***

Infeksi CMV kongenital dapat dideteksi sejak intra uterine, pemeriksaan USG pada fetus yang terinfeksi infeksi CMV kongenital

memberikan gambaran abnormalitas yang jelas.<sup>12, 25</sup> Pemeriksaan radiologi lain yakni *computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Pemeriksaan radiologi penting dilakukan terutama untuk menilai perkembangan *neurodevelopmental* anak dengan infeksi CMV kongenital. Pemeriksaan penunjang lain seperti gejala klinis atau pemeriksaan laboratoris juga dapat dilakukan namun, terdapat beberapa kelemahan seperti kurang peka dalam prediksi keluaran *neurodevelopmental*.<sup>9, 12, 26</sup>

## **2.2 *Developmental delayed***

### **2.2.1 Definisi perkembangan**

Perkembangan (*development*) adalah berkembangnya kemampuan (*skill*) dalam struktur dan fungsi tubuh yang lebih kompleks dalam pola yang teratur dan dapat diramalkan, sebagai hasil dari proses pematangan..<sup>27, 28</sup> Dalam hal ini, berkembangnya fungsi dari suatu sistem organ yang diawali diferensiasi sel-sel tubuh dan organ-organ. Perkembangan yang terkait meliputi perkembangan fisik, perkembangan emosi, perkembangan kognitif, serta perkembangan psikososial.<sup>29,30</sup> Terdapat empat aspek dasar yang dapat dipantau dalam menilai perkembangan, yaitu :<sup>31</sup>

#### 1) Perkembangan kemampuan gerak kasar

Gerakan (motorik) adalah semua gerakan yang mungkin dilakukan oleh seluruh tubuh. Perkembangan motorik merupakan perkembangan dari unsur kematangan dan pengendalian gerak tubuh, yang mana



perkembangan tersebut erat kaitannya dengan perkembangan pusat motorik di otak.<sup>32</sup> Pada anak, gerakan ini dapat secara lebih jelas dibedakan antara gerakan kasar dan gerakan halus. Disebut gerakan kasar bila gerakan yang dilakukan melibatkan sebagian besar bagian tubuh dan biasanya memerlukan tenaga karena dilakukan oleh otot-otot yang lebih besar, misalnya: gerakan membalik dari telungkup menjadi telentang atau sebaliknya, gerakan duduk, berdiri, berjalan, dan lain-lain.

## 2) Perkembangan kemampuan gerak halus

Disebut gerakan halus bila hanya melibatkan bagian-bagian tubuh tertentu saja dan dilakukan oleh otot-otot kecil, tetapi memerlukan koordinasi yang cermat, misalnya: gerakan mengambil suatu benda dengan hanya menggunakan ibu jari dan telunjuk tangan, gerakan memasukkan benda kecil ke dalam lubang, gerakan menempel, dan menggunting.

## 3) Perkembangan kemampuan bicara, bahasa, dan kecerdasan

Sebagai makhluk sosial, anak akan selalu berada diantara atau bersama orang lain. Agar dicapai saling pengertian, maka diperlukan kemampuan berkomunikasi. Pada bayi, kemampuan berkata-kata atau komunikasi aktif ini belum dapat dilakukan, sehingga menyatakan perasaan dan keinginannya dilakukan melalui tangisan dan gerakan. Kesanggupan mengerti dan melakukan apa yang diperintahkan oleh orang lain disebut sebagai komunikasi pasif.<sup>33</sup>

Komunikasi aktif dan pasif perlu dikembangkan secara bertahap. Anak dilatih untuk mau dan mampu berkomunikasi aktif (berbicara,

mengucapkan kalimat-kalimat, menyanyi, dan bentuk ungkapan lisan lainnya)<sup>33</sup>

#### 4) Perkembangan kemampuan bergaul (sosialisasi) dan mandiri

Pada awal kehidupannya, seorang anak bergantung pada orang lain dalam hal pemenuhan kebutuhan, misalnya: makanan, pakaian, kesehatan, kasih sayang, pengertian, rasa aman, dan kebutuhannya akan perangsangan mental, sosial, dan emosional. Kebutuhan-kebutuhan anak berubah dalam jumlah maupun derajat kualitasnya sesuai dengan bertambahnya umur anak. Dengan makin mampunya anak melakukan gerakan motorik, anak terdorong untuk melakukan sendiri berbagai hal dan terdorong untuk bergaul dengan orang lain selain anggota keluarganya sendiri.

### 2.2.2 Definisi *developmental delayed*

Developmental delayed merupakan suatu hambatan dalam pematangan fungsi atau skill yang dapat diobservasi secara langsung atau secara sederhana dapat diartikan sebagai perkembangan yang tidak sesuai dengan kelompok usianya.<sup>34, 35</sup>

Developmental delayed dapat diassesmen berdasarkan empat kriteria dasar perkembangan yakni perkembangan motorik kasar, perkembangan motorik halus, perkembangan bicara, bahasa, keserdasan, serta perkembangan kemampuan bergaul dan mandiri.<sup>35, 36</sup> Secara umum pembagian *developmental delayed* didasarkan atas jumlah gangguan

perkembangan yang terjadi. Berdasarkan jumlah gangguan perkembangan maka developmental delayed terbagi atas<sup>35</sup> :

1) *Developmental delayed*

Jika hanya ditemukan 1 hambatan perkembangan dari 4 aspek dasar yang dinilai.

2) *Global Developmental delayed*

Bila didapatkan 2 atau lebih aspek yang mengalami hambatan perkembangan.

### 2.2.3 Pemeriksaan untuk *screening developmental delayed*

*Developmental delayed* yang terjadi pada anak dapat menjadi petunjuk dalam menegakkan suatu diagnosis. Untuk itu dalam melakukan penilaian terhadap adanya *developmental delayed* maka dibutuhkan suatu metode dengan standar yang jelas pula.<sup>37</sup> Adapun alat skrining yang seringkali digunakan diantaranya adalah *Denver II Development Screening Test* (DDST II), *Parents' Evaluation of Developmental Status* (PEDS) dan *Ages and Stages Questionnaire* (ASQ). Validitas ketiga alat skrining tersebut dapat dinilai berdasarkan sensitifitas dan spesifitasnya.<sup>38</sup>

**Tabel 2.** Perbandingan sensitivitas dan spesifitas alat skrining

perkembangan.

	Sensitivity	Specificity
<b>ASQ</b>	72% (51-90%)	86 (81-92%)
<b>DENVER II</b>	56 -83%	43-80%
<b>PEDS</b>	75% (74-79%)	74% (70-80%)

Dikutip dari kepustakaan 38

#### 2.2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi *developmental delayed*

*Developmental delayed* dapat dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor internal maupun eksternal memiliki peran yang signifikan dalam tumbuh kembang anak. Adapun faktor-faktor yang dapat mempengaruhi *Developmental Delayed* meliputi :

##### 2.2.4.1 Genetik

Faktor internal berupa genetik herediter konstitusional menentukan sifat bawaan seorang anak. Faktor ini dapat diturunkan secara langsung dari orang tua. Genetik merupakan modal dasar dalam mencapai hasil akhir proses perkembangan maupun pertumbuhan.<sup>39</sup> Adapun yang termasuk dalam faktor genetik antara lain adalah faktor bawaan yang normal dan patologik, jenis kelamin, suku bangsa atau bangsa.<sup>31</sup>

Faktor genetik dapat berupa bawaan normal misalnya potensi genetik yang terdapat pada setiap anak. Sedangkan faktor genetik terkait kondisi patologik seperti sindroma genetik. Sekitar 20% sindroma genetik

ditemukan tanpa adanya gangguan neurologis, kelainan dismorfik maupun riwayat keluarga.<sup>40</sup> Adapun beberapa gangguan pada sindroma genetik yang berdampak pada *developmental delayed* diantaranya adalah :

1) *Down syndrome*

*Down syndrome* merupakan faktor genetik yang dapat mempengaruhi *developmental delayed*.<sup>41</sup> Kelainan genetik ditandai dengan adanya trisomi pada kromosom 21.<sup>39, 40, 42</sup> Ekspresi gen yang berlebihan akibat adanya penambahan jumlah kromosom berakibat pada sistem saraf pusat sehingga menyebabkan retardasi perkembangan otak, hambatan maturasi, dan disgenesis kortikal.<sup>43</sup>

2) *Fragile-x*

*Fragile-x syndrome* merupakan salah satu kondisi patologis yang diturunkan melalui salah satu kromosom x.<sup>39, 40, 44</sup> Kelainan yang paling sering dijumpai berupa gangguan intelektual. Sindrom *fragile-x* menempati urutan kedua sebagai penyebab gangguan intelektual setelah sindrom *down*. Bentuk dari *developmental delayed* yang banyak ditemukan selain gangguan intelektual yakni hambatan dalam berbicara, hambatan perkembangan motorik halus dan kasar, gangguan koordinasi serta hipotonus.<sup>44</sup>

3) *Duchenne muscular dystrophy*

*Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) merupakan kelainan neuromuskular yang progresif dan paling sering dijumpai pada masa kanak-kanak.<sup>45</sup> Kondisi patologis yang menyerang bagian proksimal dari neuromuskular pada DMD diakibatkan adanya keterlibatan *x-linked* resesif. Prevalensi DMD diperkirakan 1:3500 kelahiran bayi laki-laki yang hidup.<sup>46</sup> Sekitar 50% dari populasi anak laki-laki dengan DMD baru dapat berjalan pada usia 18 bulan.<sup>47</sup> Aspek perkembangan pada anak dengan DMD meliputi gangguan motorik, kelemahan yang progresif, gerakan yang abnormal, serta gangguan kognitif, tingkah laku dan bahasa.<sup>46, 47</sup>

#### 2.2.4.2 Lingkungan

Faktor lingkungan memiliki pengaruh yang signifikan dalam masa perkembangan anak. Peran lingkungan sebagai penyedia kebutuhan dasar anak dalam menunjang tumbuh kembang terdiri atas :

##### 1) Kebutuhan fisik biomedis (ASUH)

Merupakan kebutuhan dasar yang terdiri atas kebutuhan pangan, perawatan kesehatan dasar, higiene, sanitasi kesegaran, jasmani, dan rekreasi.<sup>31,48</sup>

##### 2) Kebutuhan emosi atau kasih sayang (ASIH)

Kebutuhan yang melibatkan ikatan erat, mesra dan selaras antara ibu atau substansi dan anak.<sup>31, 48</sup>

##### 3) Kebutuhan akan stimulus mental (ASAH)

Merupakan salah satu aspek penting dalam merangsang kemampuan anak. Kebutuhan akan stimulus dapat menjadi cikal bakal proses pembelajaran berupa pendidikan dan pelatihan.<sup>31, 48</sup>

Selain ketiga faktor diatas, pengaruh lingkungan terhadap keberhasilan dalam perkembangan anak juga ditunjang oleh pola asuh orang tua serta tipe anak atau temperamen dari anak.<sup>31</sup>

#### 2.2.4.3 Endokrin

Efek hormon secara umum atau defek fungsi pada penyakit-penyakit endokrin termasuk gangguan tumbuh kembang, misalnya problem hormon yang mempengaruhi pertumbuhan atau perkembangan seksual dapat memberi efek jelas pada fisik anak dan emosi yang akan berdampak negatif pada perkembangan arsitektur otak dan berakibat memperlemah fondasi perkembangan perilaku.<sup>49</sup>

Kondisi endokrin lain yang sering mendapat perhatian terkait tumbuh kembang yakni hipotiroidisme kongenital. Defisiensi hormon tiroid terjadi sejak lahir dan seringkali diakibatkan oleh disgenesis kelenjar tiroid. Hipotiroid kongenital merupakan penyebab retardasi mental yang umumnya dapat di terapi. Waktu awal pemberian terapi sangat menentukan *outcome* neurologi. Terdapat hubungan yang berkebalikan antara *Intelligence quotient* (IQ) dan usia saat terdiagnosis. Walaupun terdeteksi sejak awal namun jika terapinya tidak optimal maka akan

menyebabkan gangguan perkembangan neurologi oleh karena itu pemberian awal terapi harus disertai dengan *follow up* yang ketat.<sup>50</sup>

#### 2.2.4.4 Kelainan neurologi

Gangguan perkembangan neurologi merupakan disabilitas primer yang menyerang fungsi sistem saraf dan otak. Berbagai gangguan perkembangan neurologi yang sering dijumpai yakni gangguan intelektual seperti retardasi mental, gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktif atau GPPH, autisme. Selain itu, masalah neurologi terkait gangguan belajar meliputi :

- 1) Gangguan kemampuan dalam berbicara (Disfasia)
- 2) Gangguan kemampuan dalam membaca huruf (Disleksia)
- 3) Gangguan kemampuan dalam berhitung (Diskalkulia)
- 4) Gangguan kemampuan dalam menulis dan menggambar (Disgrafia)
- 5) Gangguan kemampuan dalam motorik halus (Dispraxia)

Anak dengan gangguan perkembangan neurologi akan mengalami kesulitan dalam bicara, bahasa, motorik, tingkah laku, belajar, memori, dan berbagai fungsi neurologi lain. Gejala yang ditampilkan pada anak dengan gangguan perkembangan neurologi akan berubah seiring dengan usia pasien dimana beberapa pasien akan mengalami disabilitas yang permanen.<sup>51</sup>



#### 2.2.4.1 Kelainan anatomi

Salah satu faktor yang dapat menyebabkan *developmental delay* adalah kelainan anatomi. Kelainan anatomi dapat terbagi atas faktor penyebabnya yakni akibat trauma dan non trauma.

##### 1) Trauma

Kelainan anatomi otak yang didapat merupakan salah satu faktor pemicu terjadinya *developmental delay*.<sup>52</sup> Defisit fungsi otak dapat ditemukan baik disertai kerusakan otak parsial maupun total. Akibat yang ditimbulkan berupa gangguan fungsi kognitif, fisik, maupun psikososial serta dapat terkait erat dengan penurunan atau perubahan status kesadaran. Kerusakan yang diakibatkan dapat bersifat sementara maupun permanen. Trauma otak yang didapat dapat berasal dari internal struktur otak maupun dari pemicu eksternal.<sup>53</sup>

##### 2) Non trauma

Kerusakan struktur anatomi otak dapat disebabkan oleh keadaan non truma seperti gangguan metabolik, *Malformation of Cortical Development*, toksin serta infeksi..<sup>53</sup>

##### a) Metabolik

*Inborn Error of Metabolism* (IEM) merupakan penyebab *developmental delay* yang jarang dijumpai dimana insidensi IEM diperkirakan sekitar 1%.<sup>40</sup> Walaupun insidensinya terbilang kecil kasus IEM dapat mengakibatkan *developmental delay* yang tidak spesifik dimana

diantaranya masih dapat dikoreksi. Beberapa kasus yang banyak dijumpai pada IEM yakni :

- Phenylketonuria (PKU)

Merupakan kelainan metabolisme asam amino yang dapat menyebabkan peningkatan kadar phenylalanine pada tubuh secara berlebih. Hal ini dapat mengakibatkan *neurotoxic* dan berefek pada kemampuan intelegensia. *Developmental delay* dan retardasi mental merupakan manifestasi klinis yang diakibatkan PKU yang tidak tertangani.<sup>54</sup>

- Medium-Chain Acyl-CoA Dehidrogenase Deficiency (MCAD)

Aksi Acyl-CoA dehidrogenase dibutuhkan selama siklus beta-oksidasi yang kemudian membuat sel mampu menghasilkan energi dari pemecahan asam lemak.<sup>40</sup> Pada defisiensi Acyl-CoA dehidrogenase maka proses glukoneogenesis tidak dapat terjadi. Akibatnya proses glukoneogenesis tidak dapat melakukan kompensasi dalam konsumsi glukosa dan ketidakmampuan dalam mengganti proses oksidasi asam lemak sebagai alternatif energi. Akibat yang dapat ditimbulkan dari MCDA adalah *sudden infant death syndrome* (SIDS) dan kerentanan pada pertumbuhan karena kondisi hipoglikemi berat yang selanjutnya dapat berefek pada sistem saraf pusat.<sup>55</sup>

b) *Malformation of Cortical Development (MCD)*

Kelainan struktural otak yang dapat timbul sejak masa pranatal maupun post natal.<sup>40,56</sup> *Malformation of Cortical Development* bertanggung jawab atas kerusakan atau lesi yang luas pada otak akibat gangguan perkembangan korteks pada masa embrional. Karakteristik yang seringkali ditemukan pada MCD yakni abnormalitas pada volume, lokasi, atau arsiteksur dari substansia grisea maupun substansia alba.<sup>57</sup>

c) Toksin

Meskipun plasenta merupakan barrier yang efektif antara sirkulasi ibu dan janin, toksin endogen (ibu hamil yang sakit) ataupun eksogen dapat melewati barrier plasenta sehingga menyebabkan kelainan bawaan dan kerusakan pada otak tergantung waktu paparan toksin.<sup>58</sup> Toksin eksogen dapat berupa obat-obatan yang dapat ditransmisikan dari ibu ke janin dan menyebabkan gangguan neurologis. Hampir seluruh obat-obatan dapat ditransfer ke fetus yang sedang dalam masa perkembangan melalui plasenta. Usia kehamilan pada trimester satu merupakan masa yang paling rentan terhadap efek obat yang dapat menyerang fetus. Obat-obatan dalam bidang psikiatri seperti valproat terkait erat atas insidensi defek pada tuba neuralis.<sup>59</sup>

Alkohol merupakan salah satu toksin eksogen yang dapat mengakibatkan *developmental delay*.<sup>41</sup> Kerusakan yang diakibatkan oleh paparan alkohol pada masa prenatal dapat berdampak luas yakni kurang berfungsinya aspek neurologi, kognitif, tingkah laku, serta fungsi adaptif.

Paparan yang signifikan pada masa perkembangan awal dapat berakibat fatal seperti *growth retardation* dan kelainan pada wajah. Kondisi patologik yang dapat ditemukan pada SSP berupa penurunan ukuran *cranium*, abnormalitas struktur otak, serta pertanda neurologik lain yang mudah atau sukar terdeteksi.<sup>60</sup>

#### d. Infeksi

Infeksi dapat terjadi selama masa perinatal maupun post natal. Infeksi yang terjadi selama masa post natal memiliki manifestasi yang lebih ringan terutama dalam hal kerusakan struktur saraf pusat. Pada infeksi perinatal, kerusakan struktur otak dapat terdeteksi secara jelas terutama bila infeksi bersifat simptomatik.<sup>9</sup> Adapun infeksi yang dapat bermanifestasi terhadap gangguan perkembangan adalah sebagai berikut :

- Toksoplasmosis

*Toxoplasma gondii* adalah parasit penyebab penyakit pada manusia maupun binatang. Pada manusia, toksoplasmosis yang menyerang bayi dan anak dapat berakibat serius seperti gejala neurologik berat sampai dengan kematian.<sup>1</sup> Toksoplasmosis dapat ditularkan melalui transmisi kongenital, makanan maupun transmisi lain seperti transfusi darah.<sup>10, 61</sup>

Pada transmisi kongenital, infeksi pada plasenta dipengaruhi oleh saat terjadinya infeksi dan terdapat korelasi positif antara isolasi parasit dari plasenta dengan infeksi pada neonatus. Potensi penularan pada kehamilan meningkat seiring dengan pertambahan usia kehamilan namun derajat manifestasi ditemukan lebih berat pada infeksi saat awal kehamilan.<sup>5</sup>

Pemeriksaan dengan USG pada fetus yang terinfeksi akan memebrikan gambaran *Hydrops fetalis*, asites, efusi pleura dan pericardium serta hidrosefalus.<sup>10</sup>

Pengeluaran parasit akibat kista yang pecah akan mengakibatkan reaksi peradangan hebat dan nekrosis. Manifestasi lain pada susunan saraf pusat seperti kalsifikasi dan hambatan maturasi myelin yang dapat terdeteksi pada pemeriksaan radiologi. Selain pada SSP, korioretinitis merupakan akibat yang sering ditemukan sebagai manifestasi dari toksoplasmosis.<sup>62</sup>

- *Rubella*

Rubella (*German measles*) dikenal memiliki sifat teratogenik, hal ini bergantung pada usia saat terinfeksi. Virus *Rubella* dapat ditularkan melalui *oral droplet* yang berasal dari rute pernafasan. Selanjutnya virus akan memasuki aliran darah hingga terjadi viremia.<sup>1</sup>

Virus *rubella* dapat menyebabkan kelainan endotel pada pembuluh darah fetus. Abnormalitas sistem *cerebral vascular* ditemukan lebih dari 50% kasus pada pemeriksaan histopatologi. Destruksi dinding pembuluh darah fokal dengan penebalan dan proliferasi akan menyebabkan penyempitan lumen.<sup>10</sup>

Pada infeksi *rubella* kongenital tanda yang paling umum adalah tuli sensorineural. Selain itu, kelainan neurologik juga dapat ditemukan seperti meningoensefalitis yang aktif saat lahir. Pada saat lahir, bayi dengan

infeksi rubella seringkali mengalami retardasi pertumbuhan dan gangguan psikomotorik.<sup>1,5</sup>

- *Herpes Simplex Virus (HSV)*

Virus herpes terdiri dari virus herpes simpleks tipe-1 dan virus herpes simpleks tipe-2.<sup>1</sup> Transmisi HSV seringkali terjadi selama persalinan, hal ini akan mengakibatkan kerusakan yang signifikan pada otak yang sedang berkembang sekalipun infeksi terjadi pada masa intra uterin atau masa perinatal.<sup>10</sup>

Sel endotel yang terinfeksi akan menjadi bengkak dan nekrosis pada pembuluh darah kecil dan menjadi pemicu awal terjadinya destruksi otak. Sebanyak 20% bayi dengan infeksi HSV selama masa neonatus akan mengalami keterlibatan SSP, biasanya infeksi terjadi selama minggu ketiga atau kedua kehidupan. Infeksi pada masa neonatal tidak akan memberikan gambaran *high-pitched cry*, demam, serta kekurangan nutrisi. Mortalitas infeksi HSV akan meningkat jika terdapat keterlibatan SSP.<sup>10</sup> Kelompok dengan infeksi HSV selama intra uterin akan memberikan gambaran mikrosefali, katarak, serta *intrauterine Growth Retardation (IUGR)*.<sup>1</sup>

## **2.3 Pemeriksaan CT-Scan**

### **2.3.1 Evaluasi radiologi**

Pemeriksaan secara radiologis sangat disarankan dalam membantu menegakkan diagnosis infeksi CMV kongenital.<sup>1</sup> *Neuroimaging* dapat membantu pasien infeksi CMV kongenital yang mengalami *sequele*

berupa defisit neurologis atau *developmental delayed* yang tidak terdeteksi saat lahir. *Imaging* juga dapat digunakan untuk memprediksi keluaran neurologis pada pasien infeksi CMV kongenital yang simptomatik.<sup>3, 10</sup>

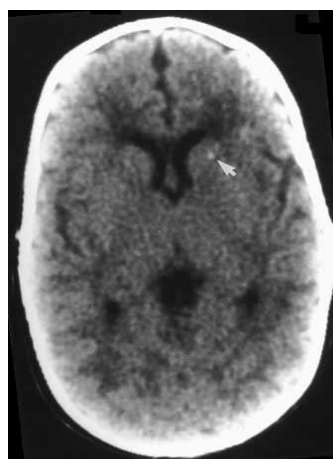
Beberapa instrumen radiologi dalam digunakan dalam kasus infeksi CMV kongenital seperti *ultrasonography* (USG), *magnetic resonance imaging* (MRI), dan *computed tomography* (CT). Tiap-tiap instrumen memiliki keuntungan dan kerugian masing-masing. CT-Scan memiliki keuntungan berupa proses pemeriksaan yang cepat, dapat ditoleransi, dan tidak membutuhkan sedasi. Adapun kerugiannya yakni tidak dapat dilakukan ditempat seperti halnya USG tetapi harus di transfer menuju instalasi radiologi. Pemeriksaan klinis dan laboratorium tidak dapat memprediksi kelainan neuroradiografik pada neonatus dengan infeksi CMV kongenital.<sup>7,49</sup>

### **2.3.2 Gambaran abnormalitas struktur otak pada infeksi *cytomegalovirus* kongenital**

Infeksi CMV kongenital dapat memberikan gambaran radiologis yang abnormal. *Computed Tomography* (CT) scan merupakan prediktor yang baik dalam menilai keluaran *neurodevelopmental*. Penyebaran virus secara sistemik akan menembus pertahanan pada SSP. Hal ini yang dijadikan patokan sebagai penyebab dari berbagai gambaran abnormalitas yang ditemukan pada pemeriksaan radiologi.<sup>1, 5</sup> Gambaran abnormalitas CT-Scan otak yang sering ditemukan berupa :

- 1) Kalsifikasi Intrakranial

Kalsifikasi merupakan gambaran yang paling sering ditemukan yakni 34-70% pasien infeksi CMV kongenital.<sup>11</sup> Kalsifikasi banyak dijumpai karena CT kepala tanpa kontras merupakan modalitas yang banyak dipilih. CT merupakan modalitas utama dalam memprediksi kalsifikasi.<sup>63</sup> Kalsifikasi pada infeksi CMV merupakan gambaran yang paing sering ditemukan pada pemeriksaan CT-Scan terutama saat masa neonatus. Lokasi terjadinya kalsifikasi yakni pada area periventrikuler dan cenderung tidak menyebar. Beberapa lokasi lain yang dapat ditemukan kalsifikasi yakni ganglia basalis, dan parenkim otak.<sup>62</sup> Selain temuan kalsifikasi, gambaran khas pada infeksi CMV kongenital yakni vantrikulomegali, atrofi serebri, mikrosefali dan beberapa kelainan pada substansia alba.<sup>10, 64</sup>



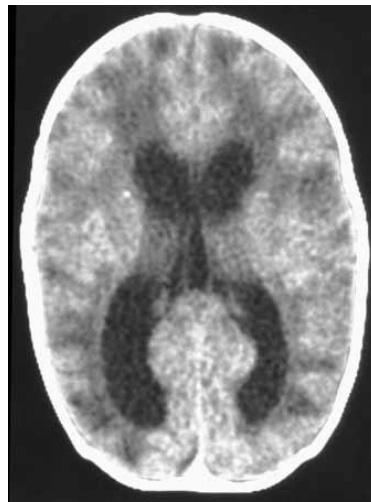
**Gambar 1.** Kalsifikasi tunggal pada infeksi CMV kongenital.

Dikutip dari kepustakaan 3



## 2) Ventrikulomegali

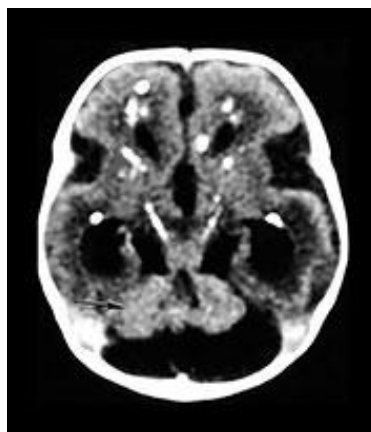
Temuan radiologi kedua terbanyak yang ditemukan pada pasien infeksi CMV kongenital adalah ventrikulomegali dengan angka kejadian sebanyak 45%.<sup>11</sup> Ventrikulomegali merupakan temuan radiologi dengan gambaran berupa dilatasi atau pelebaran yang abnormal dari struktur ventrikel. Pada trimester kedua dan ketiga kehamilan, ukuran dari ventrikel lateral normal adalah kurang dari 10 milimeter. Diagnosis ventrikulomegali ditegakkan jika ditemukan lebar ventrikel lateral melebihi 10 milimeter. Kondisi ini dapat ditemukan unilateral maupun bilateral. Selain itu, hal ini juga dapat terjadi pada ventrikel ketiga dan keempat.<sup>11</sup>



**Gambar 2.** Ventrikulomegali pada infeksi CMV kongenital.  
Dikutip dari kepustakaan 3

### 3) Atrofi cerebri

Penemuan gambaran radiologi berupa atrofi merupakan salah satu manifestasi yang dapat ditemukan pada pasien infeksi CMV kongenital. Gambaran yang terlihat jelas yakni berkurangnya volume otak dan dapat bermanifestasi sebagai mikrosefali, ventrikulomegali serta kehilangan volume secara umum pada struktur cerebrum ataupun cerebellum.<sup>11</sup> MRI merupakan modalitas yang lebih sensitif dibandingkan CT dalam menilai atrofi akan tetapi kondisi atrofi juga seringkali ditemukan pada pemeriksaan CT.<sup>10, 11</sup>



**Gambar 3.** Hipoplasi cerebellum sebagai manifestasi atrofi cerebri pada infeksi CMV kongenital. Dikutip dari kepustakaan 10

### 4) Kelainan minor lainnya

Evaluasi radiologi pada pasien infeksi CMV kongenital dapat dilakukan dengan berbagai modalitas *imaging*. Gambaran khas yang dihasilkan dapat bermacam-macam sesuai dengan sensitivitas

modalitas *imaging* dalam mencitrakan lesi pada struktur otak. Pada beberapa kasus, lesi-lesi minor dapat ditemukan secara tidak sengaja. Adapun lesi-lesi minor yang dapat ditemukan pada pemeriksaan CT-Scan meliputi kista, adhesi ventrikel, perdarahan intrakranial dan mikrocefali. Kelainan minor atau kelainan yang tidak spesifik untuk suatu modalitas tertentu seringkali tidak sengaja ditemukan pada saat pembacaan.

Abnormalitas struktur otak yang ditemukan melalui pemeriksaan radiologi terkait erat dengan usia kehamilan saat terinfeksi.<sup>21</sup> Pembagian waktu saat terinfeksi terhadap *outcome neudevelopmental* adalah sebagai berikut :

1) Awal trimester kedua (sebelum 18 minggu)

Infeksi yang terjadi sebelum 18 minggu usia gestasi akan memberikan manifestasi yang jelas karena pembentukan struktur saraf terjadi pada usia gestasi 8-20 minggu. Tanda bahwa infeksi terjadi pada awal usia kehamilan yakni hilangnya neuron dan sel-sel glia. Bayi yang terinfeksi pada usia awal gestasi lebih rentan mengalami *sequele*. Temuan radiologi seperti lissensephali dengan korteks yang tipis, hipoplasi cerebellum, dan ventrikulomegali banyak ditemukan. Selain itu, hambatan mielinisasi serta kalsifikasi periventrikuler juga dapat ditemukan.<sup>11</sup>

2) Akhir trimester kedua (18-24 minggu)

Karakteristik infeksi yang terjadi pada masa ini berupa *migrational abnormalities* seperti polimikroglia dan hipoplasia cerebellum. *Scizen cephaly* merupakan temuan yang jarang dijumpai.<sup>11</sup>

3) Trimester ketiga (setelah 26 minggu)

Infeksi pada trimester ketiga identik dengan hambatan mielinisasi, dismielinisasi dan white matter disease. Kalsifikasi periventrikuler banyak dijumpai, dan kadang dapat ditemukan perdarahan intrakranial. Struktur gyrus cenderung normal hal ini dimungkinkan karena migrasi dan pertumbuhan neuron telah komplit.<sup>11</sup>

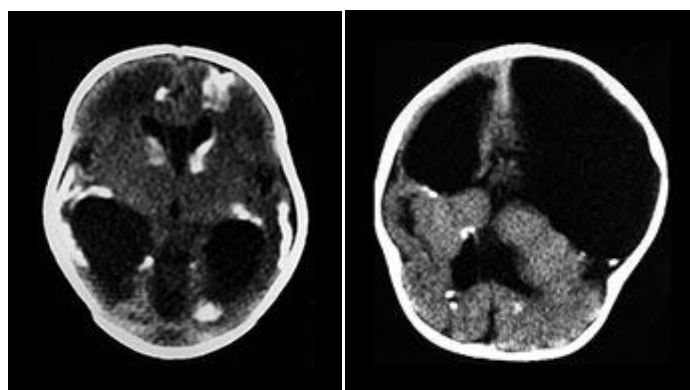
### **2.3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi gambaran abnormalitas CT-Scan**

Abnormalitas CT-Scan otak dapat ditemukan pada kasus kasus infeksi kongenital. Gambaran abnormalitas yang diakibatkan oleh berbagai macam agen infeksi memiliki ciri khasnya masing-masing. Gejala klinis dan manifestasi yang diakibatkan oleh kerusakan struktur otak sesuai dengan agen infeksi penyebabnya. Agen infeksi yang seringkali mengakibatkan kerusakan struktur otak yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan CT-Scan meliputi *Rubella*, *Toksoplasma*, dan *Herpes simpleks*.

Adapun gambaran CT-Scan otak dari berbagai macam agen penyebab infeksi perinatal adalah sebagai berikut :

### 1) Toksoplasma

Salah satu infeksi perinatal akibat parasit protozoa adalah toksoplasma. Toksoplasma dapat menyebar secara transplasenta selama kehamilan terutama saat fetus berusia 3 bulan atau lebih. Keterlibatan susunan saraf pusat terjadi pada 50% fetus yang terinfeksi. Gambaran yang tampak yang membedakan dengan infeksi CMV yakni ukuran kepala saat lahir dimana pada infeksi toksoplasma didapatkan kondisi hidrosefalus pada bayi yang terinfeksi.<sup>10</sup> Abnormalitas CT-Scan yang sering ditemukan yakni kalsifikasi dimana lokasi tersering terletak pada ganglia basalis, tetapi kondisi ini dapat terjadi dimana saja pada area otak dan memiliki kecenderungan untuk menyebar dibandingkan dengan infeksi CMV.<sup>62</sup> Kondisi ini sering dijumpai baik pada infeksi toksoplasma yang simptomatik maupun asimtomatik saat lahir dan dapat menghilang setelah diberikan terapi pada batas waktu yang belum diketahui.<sup>10,65</sup>

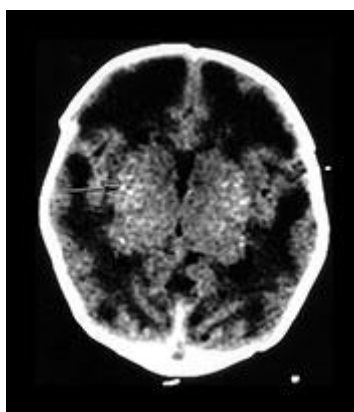


**Gambar 4.** Gambaran kalsifikasi yang semakin berkurang selama periode tertentu ditemukan pada pasien infeksi toksoplasma kongenital.

Dikutip dari kepustakaan 10

## 2) *Rubella*

Infeksi rubella kongenital dapat berimplikasi pada kondisi *developmental delayed*. Gejala yang tampak pada infeksi rubella kongenital sangat berkaitan dengan usia fetus sangat terinfeksi. Infeksi yang didapatkan pada kehamilan trimester pertama memiliki *outcome* yang lebih berat dibandingkan dengan trimester 2 atau 3. Diperkirakan sekitar 40% pasien dengan infeksi rubella kongenital akan mengalami *developmental delay*. Keterlibatan neurologi ada infeksi rubella terkait invasi virus yang mengakibatkan efek anti mitosis terhadap sel otak yang sedang multiplikasi sehingga pada keluaran klinis sering ditemukan kondisi mikroensefali. Gambaran abnormalitas susunan saraf pusat meliputi *hydraanenchepali*, mikroensefali, atrofi serebri, dan kalsifikasi pada struktur otak.

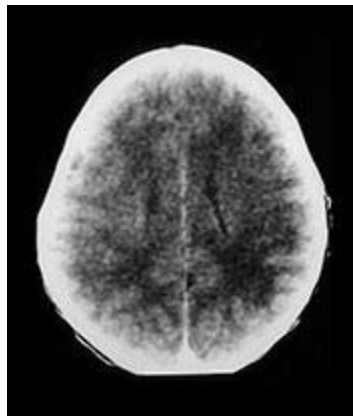


**Gambar 5.** Kalsifikasi pada ganglia basalis dan sedikit pengurangan dari substansia alba.

Dikutip dari kepustakaan 10

### 3) *Herpes Simpleks Virus (HSV)*

Herpes Simpleks Virus (HSV) umumnya didapatkan selama proses persalinan dan dapat berkibat pada kerusakan yang signifikan pada otak yang sedang berkembang, sekalipun infeksi didapatkan selama masa intrauterin. Keterlibatan sistem saraf pusat ditemukan pada 20% pasien dengan infeksi HSV kongenital. Pemeriksaan neurografi seringkali ditemukan edema otak yang progresif dengan encephalomalacia dan kadang-kadang dapat ditemukan kista. Pada beberapa kepustakaan disebutkan bahwa infeksi HSV yang terjadi pada trimester satu akan memberikan gambaran berupa mikroensefali, atrofi otak, hydranencephaly dan kalsifikasi intracranial.<sup>62</sup>



**Gambar 6.** Edema otak ringan pada pasien infeksi Herpes Simplex. Dikutip dari kepustakaan 10

## 2.4 Hubungan abnormalitas struktur otak dinilai dengan CT-Scan terhadap *developmental delayed* pada infeksi *cytomegalovirus* kongenital

Infeksi CMV kongenital dapat mengakibatkan cedera otak yang dapat dideteksi pada CT scan. Selain memberikan gambaran CT yang khas, infeksi CMV kongenital juga dapat mengakibatkan hambatan dalam perkembangan. Gangguan perkembangan seringkali tidak ditemukan pada neonatus. Penentuan gangguan perkembangan dapat ditentukan melalui perkembangan motorik kasar, perkembangan motorik halus, perkembangan bahasa, bicara dan kecerdasan, serta perkembangan sosialisasi dan mandiri. Penemuan salah satu dari keempat aspek tersebut sudah dapat dikategorikan sebagai *developmental delayed*. Gangguan perkembangan ditemukan pada 70% pasien dengan infeksi CMV kongenital simptomatik yang masih hidup sedangkan abnormalitas CT-Scan ditemukan pada 78% pada pasien infeksi CMV simptomatik.<sup>3,7</sup> Kalsifikasi intrakranial atau abnormalitas CT lainnya berkaitan erat dengan keluaran pasien yang buruk. Keadaan ini terkait keluaran dari hasil perkembangan yang terjadi pada pasien infeksi CMV kongenital oleh karena itu kombinasi antara temuan klinis dan radiografi pada neonatus dapat menjadi prediktor dalam menentukan *neurodevelopmental outcome* pada pasien dengan infeksi CMV kongenital simptomatik.<sup>3,50</sup>