

TESIS

**KESESUAIAN HASIL PEMERIKSAAN *POLYMERASE
CHAIN REACTION CYTOMEGALOVIRUS* DARAH,
URINE, DAN JARINGAN HATI PADA BAYI DENGAN
KOLESTASIS**



Oleh

Nengcy Erlina Tasik Rerung

NIM 011428116311

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**KESESUAIAN HASIL PEMERIKSAAN *POLYMERASE
CHAIN REACTION CYTOMEGALOVIRUS* DARAH,
URINE DAN JARINGAN HATI PADA BAYI DENGAN
KOLESTASIS**

Oleh

Nengcy Erlina Tasik Rerung

NIM 011428116311

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**KESESUAIAN HASIL PEMERIKSAAN *POLYMERASE
CHAIN REACTION CYTOMEGALOVIRUS* DARAH,
URINE DAN JARINGAN HATI PADA BAYI DENGAN
KOLESTASIS**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister

Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh

Nengcy Erlina Tasik Rerung

NIM 011428116311

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISAHKAN

PADATANGGAL 27 Februari 2020

Oleh:

Pembimbing Utama



Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA (K)

NIP. 19690818 199903 1 004

Pembimbing Kedua



Dr. Gondo Mastutik, drh, MKes

NIP. 19730627 200212 2 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG (K)

NIP. 19581101 198610 1 002

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji pada Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada tanggal 27 Februari 2020

Panitia penguji,

Ketua : Dr. I.G.M Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A (K)

Anggota :

1. Dr. Bagus Setyo boedi, dr., Sp.A (K)
2. Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes
3. Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A (K)
4. Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK (K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Penguji Tesis

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nengcy Erlina Tasik Rerung, dr.

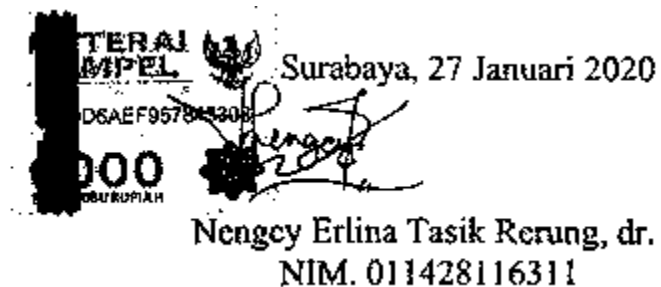
NIM : 011428116311

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak

Judul : Kesesuaian hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction*
Cytomegalovirus darah, urine dan jaringan hati pada bayi
dengan kolestasis.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.


Surabaya, 27 Januari 2020
Nengcy Erlina Tasik Rerung, dr.
NIM. 011428116311

KATA PENGANTAR

Kolestasis adalah penurunan atau terhambatnya aliran empedu pada setiap tingkatan ke saluran bilier ekstrahepatik dan duodenum. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan bilirubin terkonjugasi. Kolestasis didefinisikan sebagai kadar bilirubin terkonjugasi lebih dari 20% dari kadar bilirubin total jika kadar bilirubin total $> 5\text{mg/dl}$ atau kadar bilirubin direk lebih dari 2mg/dl apabila bilirubin total $< 5\text{mg/dl}$.

Kejadian kolestasis pada masa bayi dikaitkan dengan kongenital atau infeksi virus. Penyebab tersering adalah infeksi Cytomegalovirus (CMV). Diagnosa infeksi CMV pada neonatus dengan ditemukannya virus dengan mengisolasi virus dari urin (teknik kultur), deteksi IgM pada darah (serologi tes), deteksi Antigen CMV (Antigenemia *assay*) pada sampel darah serta mengidentifikasi CMV-DNA dengan PCR.

Hasil penelitian ini diharapkan memperoleh bukti kesesuaian serologi IgG atau IgM CMV dan PCR CMV jaringan hati dalam mendeteksi infeksi CMV sebagai salah satu penyebab kolestasis.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program pendidikan magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo. Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kesesuaian PCR CMV darah dengan PCR CMV jaringan hati di RSUD Dr. Soetomo Penelitian ini sudah seoptimal mungkin dilakukan dan menjadikan karya ilmiah dengan baik, namun

masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan diterima dengan senang hati guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Kesesuaian hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction Cytomegalovirus* darah, urin dan jaringan hati pada bayi dengan kolestasis” sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan program pendidikan magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo. Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada guru-guru saya, **Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS, Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K), Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes** dan **Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M. Kes** yang telah mengorbankan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran, kesungguhan dan ketelitian dalam membekali dan mengarahkan dalam pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc, SpPD, K-EMD, FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo.

2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak dan **Sjamsul Arief, dr., MARS., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang sebelumnya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahannya selama saya mengikuti masa pendidikan.
4. **Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG (K)**, selaku Ketua Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan untuk menyelesaikan tesis ini.
5. **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, dan **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk belajar dan membimbing saya

dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

6. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo dan **Almarhum Dr. Hari Kushartono, dr., SpA(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan dibidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP), Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Hj. Siti Nurul Hidayati, dr., M.Kes., Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya, atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
9. **Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan dan dukungan sejak awal naskah usulan penelitian sehingga karya ilmiah akhir ini dapat diselesaikan.

10. **Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A (K), Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes, Dr. I.G.M Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A (K), Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A (K), Prof. Dr. Aryati, dr., MS, Sp.PK (K)**, selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan karya ilmiah akhir ini.
11. **Andy Darma, dr., Sp.A (K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan saya selama menjalani pendidikan.
12. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A (K)**, selaku guru dengan segala kebaikan hatinya senantiasa sabar dalam membimbing dan membantu selama masa pendidikan.
13. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
14. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, terlebih utama, rekan PPDS seangkatan saya “anaknya Chasan”: **Chasan Ismail, dr., Bangkit Putrawan, dr., Frans Maradona Pasaribu, dr., Rendi Aji Prihaningtyas, dr., Rika Hapsari, dr., Aini Ariefa, dr., Ratih Dwi Andini, dr., Khadijah Rizky Sumitro, dr., Loysa Ladydi, dr., dan Almarhum Andi Rahadian Prajitno, dr.** yang telah bersama-sama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan dan

semangat kebersamaan yang membuat kita kuat dan mampu menjalani semua rintangan.

15. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat dan NICU GBPT yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.
16. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
17. **Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya**, yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan ilmu kedokteran.
18. Yang sangat saya cintai dan hormati, orang tua saya, bapak **Marthen Duma**, dan ibu **Roswita Lepong**. Sumber kekuatan, dan motivasi, alasan saya bertahan hingga akhir masa pendidikan ini. Terima kasih untuk doanya.
19. Adik – adik saya, **Yitro Deperti Rerung**, **Steven Evod Wolim Rerung**, dan **Wined Abrianto Rerung** serta seluruh keluarga besar saya yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu. Saya bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih dan doa agar saya diberikan kelancaran dan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan masa pendidikan.
20. Suami saya, **Johannes Kristianto Marpaung** dan Ananda tercinta, **Ganesha Evangelica Masyiah Marpaung**, sumber kekuatan dan semangat, terima

kasih atas senyum dan tawa riang gembira yang selalu menghiasi kehidupan selama masa pendidikan.

21. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pembaca maupun rekan-rekan yang akan melakukan pengabdian di daerah dengan fasilitas terbatas termasuk saya sendiri dan dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua.

Penulis

RINGKASAN

Kolestasis adalah penurunan atau terhambatnya aliran empedu pada setiap tingkatan ke saluran bilier ekstrahepatik dan duodenum, yang menunjukkan gangguan fungsi hepatobilier. Kolestasis didapatkan pada bayi, 1 dari 2500 kelahiran. Ketidakmampuan untuk mendeteksi dan memonitor progresifitas kerusakan hati akan menghambat manajemen kolestasis. Keterlambatan dalam merujuk dan mengetahui penyebab kolestasis akan berdampak pada luaran klinis yang jelek.

Kolestasis merupakan meningkatnya kadar bilirubin terkonjugasi lebih dari 20% dari total bilirubin $> 5\text{mg/dl}$ ($85\ \mu\text{mol/L}$), atau kadar bilirubin terkonjugasi diatas $2\ \text{mg/dL}$ ($17\ \mu\text{mol/L}$) dari total bilirubin $< 5\ \text{mg/dL}$ ($85\ \mu\text{mol/L}$) pada bayi usia lebih dari 2 minggu. Penyebab paling umum dari kolestasis adalah infeksi, termasuk cytomegalovirus (CMV). Prevalensi CMV pada kolestasis sebesar 70%.

Diagnosis infeksi CMV pada neonatus dengan ditemukannya virus dengan mengisolasi virus dari urin (teknik kultur), deteksi IgM pada darah (tes serologi), deteksi antigen CMV (*antigenemia assay*) pada sampel darah serta mengidentifikasi DNA CMV dengan PCR. Sampel pemeriksaan DNA CMV bisa diambil dari darah, lekosit, plasma, jaringan (sampel biopsi jaringan atau cairan tubuh).

Kultur virus merupakan baku emas dari diagnosis infeksi CMV, namun pemeriksaan ini memerlukan biaya mahal dan waktu yang lama. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PCR dapat menjadi metode yang cepat, sensitif, dan spesifik untuk mendiagnosis infeksi CMV pada bayi. *Polymerase chain reaction* CMV pada bayi kolestasis dapat dilakukan pada spesimen jaringan hati, urin, saliva, dan darah.

Penelitian dilakukan di instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Biopsi hati dilakukan di instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo. Pemeriksaan PCR CMV jaringan hati, urin dan darah dilakukan di Laboratorium *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga. Sampel penelitian adalah bayi dengan kolestasis

usia 1– 12 bulan yang dirawat di bagian instalasi Rawat Inap Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil secara total sampling selama 8 bulan, Juli 2019 – Februari 2020. Data dianalisa dengan menghitung koefisien kappa pada pemeriksaan PCR CMV darah, urin serta pemeriksaan PCR CMV jaringan hati.

Selama 8 bulan diperoleh 15 subjek sampel penelitian, yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Subjek kolestasis terdiri dari 9 (60%) laki-laki dan 6 (40%) perempuan. Dari hasil pemeriksaan PCR CMV darah dibandingkan dengan PCR CMV jaringan hati didapatkan, 4 subjek dengan PCR CMV plasma positif. Uji kesesuaian/kappa PCR CMV darah dibandingkan PCR CMV jaringan hati diperoleh kesesuaian/*agreement* yang lemah dengan nilai kappa 0.25, dengan nilai $p=0,264$. Dari hasil pemeriksaan PCR CMV urin dibandingkan dengan PCR CMV jaringan hati, didapatkan dari 11 subjek dengan PCR CMV yang positif terdeteksi di urin, 8 diantaranya menunjukkan hasil PCR CMV positif di hati. Uji kesesuaian/kappa PCR CMV urin dibandingkan PCR CMV jaringan hati diperoleh kesesuaian/*agreement* yang sedang dengan nilai kappa 0.412, dengan signifikansi sebesar $p=0,095$.

Pada penelitian ini tidak didapatkan kesesuaian pemeriksaan PCR CMV darah dan PCR CMV urin dengan PCR CMV jaringan hati pada bayi kolestasis. Pemeriksaan PCR CMV darah dan urin tidak bisa menggantikan PCR CMV jaringan hati untuk melihat adanya virus CMV pada bayi kolestasis. Sebaiknya penegakan diagnosis infeksi CMV pada bayi dengan kolestasis menggunakan PCR CMV jaringan hati.

SUMMARY

Cholestasis is a reduction or obstruction of the flow of bile at each level into the extrahepatic biliary tract and the duodenum, which shows hepatobiliary dysfunction. Cholestasis is found in infants, 1 in 2500 births. The inability to detect and monitor the progression of liver damage will hinder cholestasis management. Delay in referring and knowing the cause of cholestasis will have an impact on poor clinical outcomes.

Cholestasis is an increase in conjugated bilirubin levels of more than 20% of the total bilirubin $> 5\text{ mg / dl}$ or conjugated bilirubin levels above 2 mg / dL of total bilirubin $< 5\text{ mg / dL}$, in infants older than 2 weeks. The most common cause of cholestasis is infection, including cytomegalovirus (CMV). The prevalence of CMV in cholestasis is 70%.

Diagnosis of CMV infection in neonates by isolating the virus from urine (culture technique), detection of IgM in the blood (serology test), detection of CMV antigens (Antigenemia assay) in blood samples and identifying CMV-DNA by PCR. CMV DNA can be taken from blood, leukocytes, plasma, tissue (tissue biopsy samples or body fluids).

Viral culture is the gold standard of diagnosis of CMV infection, but this examination requires expensive and long time. Several studies have shown that PCR can be a fast, sensitive, and specific method for diagnosing CMV infection in infants. PCR CMV in cholestatic infants can be performed on liver, urine, saliva, and blood tissue specimens.

The study was conducted at the Inpatient Department of the Child Health, Dr. Soetomo, Surabaya. Liver biopsy was performed at the Inpatient Department of the Child Health, Dr. Soetomo. PCR examination of CMV of liver, urine and blood tissue was carried out at the Laboratory of the Institute of Tropical Disease of Airlangga University. The study sample was infants with cholestasis aged 1-12 months who were treated in the Department of the Child Health, Dr. Soetomo, Surabaya, who met the inclusion and exclusion criteria. Samples were taken in total sampling for 8 months, July 2019 - February 2020. Data were analyzed by

calculating the kappa coefficient on PCR CMV examination of blood, urine and PCR CMV examination of liver tissue.

During 8 months 15 subjects were obtained from the study, which met the inclusion and exclusion criteria. Cholestasis subjects consisted of 9 (60%) boys and 6 (40%) girls. From the results of blood CMV PCR examination compared with liver tissue CMV PCR obtained, 4 subjects with positive blood CMV PCR. Blood CMV PCR suitability / kappa test compared with liver tissue CMV PCR obtained a weak agreement with kappa value of 0.25, with a p value = 0.264. From the results of urine CMV PCR examination compared with CMV PCR of liver tissue, obtained from 11 subjects with positive CMV PCR detected in urine, 8 of them showed positive CMV PCR results in the liver. Conformity test / kappa PCR CMV urine compared to PCR CMV liver tissue obtained suitability / agreement that is with a kappa value of 0.412, with a significance of $p = 0.095$.

In this study, there was no agreement between blood CMV PCR and urine CMV PCR with liver tissue CMV PCR in cholestatic infants. Urine PCR CMV examination of blood and urine cannot replace the CMV PCR of liver tissue to see the presence of CMV virus in cholestatic infants. It is best to diagnose CMV infection in infants with cholestasis using liver tissue CMV PCR.