

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Hardjoeno, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Rahayuningsih, dr., Sp.PK(K), DSc
Prof. Chatar, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Prof

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Dr. Adi Prijana, dr., Sp.PK(K),
Budiman, dr., Sp.PK(K), Dr. Kusworini Handono Kalim, dr., Mkes, Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Dr. Rustadi Sosrosuhardjo, dr., DMM, MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK, Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK, Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Yuli Soemarsono, dr., Sp.PK, Brigitte Rina Aninda Sidharta, dr., Sp.PK, Tjokorde Gde Oka, dr., Sp.PK,
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Prof

Asisten Penyunting (Assistants to the Editors)

Dr. Harsono Notopoero, dr., Sp.PK(K), Yolanda, dr., Sp.PK(K),
Dr. Sidarti Soehita, FHS, dr., MS, Sp.PK(K), Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, Sp.PK,
Endang Retnowati, dr., MS, Sp.PK, Aryati, dr., MS, Sp.PK

Pelaksana Tata Usaha

Leonita Aniwati, dr., Sp.PK, Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSU Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
Email: pdsptklinik_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: pds_ptklinik@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSU Dr. Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, Email: pdsptklinik_sby@telkom.net.

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Gambaran Serologis IgM – IgG Cepat dan Hematologi Rutin Penderita DBD
(Features of IgM – IgG Rapid Serological Test and Routine Hematology Analysis of DHF Patients)
D. Irwadi, M. Arif, Hardjoeno **45–48**
- Gambaran Kadar Kolesterol, Albumin dan Sedimen Urin Penderita Anak Sindroma Nefrotik
(Profile of Cholesterol and Albumin Concentration and Urine Sediment Based On Nephrotic Syndrome Children)
Irda Handayani, B. Rusli, Hardjoeno **49–52**
- Kadar Kreatinin dan Bersihan Kreatinin Penderita Leptospirosis
(Creatinine and Creatinine Clearance Value of Leptospirosis Patients)
Ismawati Amin, B. Rusli, Hardjoeno **53–55**
- Profil Tes Darah Rutin dan Jumlah Limfosit Total pada Penderita HIV/AIDS
(Routine Blood Test Profile and Total Lymphocyte Count of HIV/AIDS Patients)
Amraini Afiah, M. Arif, Hardjoeno **56–59**
- Analisis Kadar Albumin Serum dengan Rasio de Ritis pada Penderita Hepatitis B
(Analysis of Serum Albumin Level with Ratio de Ritis in Hepatitis B Patients)
AT. Lopa, B. Rusli, M. Arif, Hardjoeno **60–62**

TELAAH PUSTAKA

- Gejala Rubela Bawaan (Kongenital) Berdasarkan Pemeriksaan Serologis dan RNA Virus
(Congenital Rubella Syndrome Based on Serologic and RNA Virus Examination)
Kadek, S. Darmadi **63–71**

LAPORAN KASUS

- Leukemia Limfoblastik Akut pada Dewasa dengan Fenotip Bilineage (Limfoid-B dan T)
(Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Bilineage Phenotypic (B and T-lymphoid))
Maimun ZA, Budiman **72–76**

MENGENAL PRODUK BARU

- Nilai Diagnostik Kaset Imunokromatografi sebagai Alat Penunjang Diagnosis Demam Berdarah
 Dengue pada Penderita Dewasa
(The Diagnostic Value of a Cassette Immunochromatographic Test as a Diagnostic and in DHF Adult Patients)
Kusuma Pindayani, Aryati, Y. Probahoedo **77–81**

MANAJEMEN LABORATORIUM

- Penentuan Strategik Prioritas Pelayanan Laboratorium Klinik Menggunakan Teknik SFAS
 (Strategic Factors Analysis Summary) Bersarana Acuan SWOT
(Strategic Prioritization in Clinical Laboratory Services Using SFAS Technique by Means of SWOT Matrix)
B. Mulyono **82–92**

- INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU** **93–96**

GEJALA RUBELA BAWAAN (KONGENITAL) BERDASARKAN PEMERIKSAAN SEROLOGIS DAN RNA VIRUS

(Congenital Rubella Syndrome Based on Serologic and RNA Virus Examination)

Kadek*, S.Darmadi*

ABSTRACT

Rubella infection with occurs during pregnancy, especially during the first trimester often caused by Congenital Rubella Syndrome (CRS). CRS can resulting abortions, miscarriages, stillbirth, and severe birth defects. The baby diagnosed with CRS when characterized by signs or symptoms from the following two categories A (Cataracts/congenital glaucoma, congenital heart disease (most commonly patent ductus arteriosus or peripheral pulmonary artery stenosis), loss of hearing, pigmentary retinopathy) or one categorie A and one categorie B (Purpura, splenomegaly, jaundice, microcephaly, mental retardation, meningoencephalitis, radiolucent bone disease. Laboratory confirmation can be obtained by any of the following: virus isolation, serologi test (pasif hemagglutination, latex agglutination test, hemagglutination inhibisi, Flouresence immunoassay, Enzyme immunoassay), RNA test.

Key words: congenital Rubella Syndrome, serologic examination, RNA virus examination

PENDAHULUAN

Definisi *Congenital Rubella Syndrome Rubella* atau campak Jerman adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus *rubella*. Di anak-anak, infeksi biasanya hanya menimbulkan sedikit keluhan atau tanpa gejala. Infeksi pada orang dewasa dapat menimbulkan keluhan demam, sakit kepala, lemas dan konjungtivitis. Tujuh puluh persen kasus infeksi *rubella* di orang dewasa menyebabkan terjadinya atralgi atau artritis. Jika infeksi virus *rubella* terjadi pada kehamilan, khususnya trimester pertama sering menyebabkan *Congenital Rubella Syndrome* (CRS). CRS mengakibatkan terjadinya abortus, bayi lahir mati, prematur dan cacat apabila bayi tetap hidup.^{1,2} Per definisi CRS merupakan gabungan beberapa keabnormalan fisik yang berkembang di bayi sebagai akibat infeksi virus *rubella* maternal yang berlanjut dalam fetus. Nama lain CRS ialah *Fetal Rubella Syndrome*. Cacat bawaan (*Congenital defect*) yang paling sering dijumpai ialah tuli sensoneural, kerusakan mata seperti katarak, gangguan kardiovaskular, dan retardasi mental.^{3,4}

Epidemiologi

Congenital Rubella Syndrome pertama kali dilaporkan pada tahun 1941 oleh Norman Greg¹ seorang ahli optalmologi Australia yang menemukan katarak bawaan di 78 bayi yang ibunya mengalami

infeksi *rubella* di awal kehamilannya. Berdasarkan data dari WHO paling tidak 236 ribu kasus CRS terjadi setiap tahun di negara berkembang dan meningkat 10 kali lipat saat terjadi epidemi. Di Amerika Serikat tahun 1964–1965 dilaporkan terdapat 20.000 kasus CRS dengan gangguan pendengaran berjumlah 11.600, kebutaan 3.580 dan retardasi mental 1.800.^{1,2} Data terakhir pada tahun 1999 dilaporkan terdapat 9 kasus CRS dari 293.655.405 total penduduk pada saat itu.³

Untuk negara-negara di Asia Tenggara, kasus CRS tahun 1999 per jumlah penduduk dilaporkan sebagai berikut:³

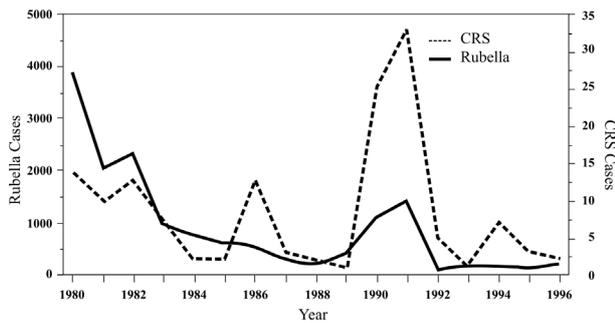
Timor timur	: 0 dengan jumlah penduduk 1.019.252
Indonesia	: 7 dengan jumlah penduduk 238.452.952
Laos	: 0 dengan jumlah penduduk 6.068.117
Malaysia	: 0 dengan jumlah penduduk 23.522.482
Philippines	: 2 dengan jumlah penduduk 86.241.697
Singapore	: 0 dengan jumlah penduduk 4.353.893
Thailand	: 2 dengan jumlah penduduk 64.865.523
Vietnam	: 2 dengan jumlah penduduk 82.662.800

Virus Rubella

Struktur virus

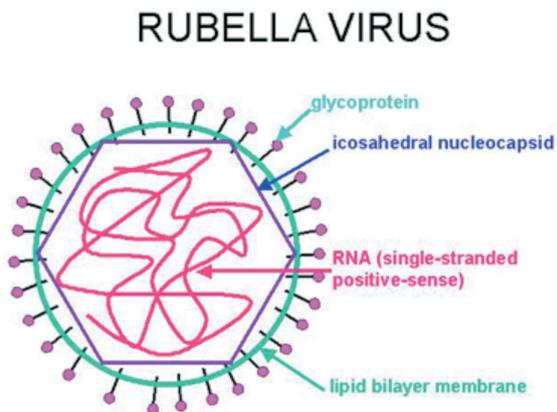
Virus *rubella* diasingkan pertamakali pada tahun 1962 oleh Parkman dan Weller.² *Rubella* merupakan virus RNA yang termasuk dalam genus *Rubivirus*, famili *Togaviridae*, dengan jenis antigen tunggal yang

* Bagian Patologi Klinik FK UNAIR/RSU Dr Soetomo Surabaya
E-mail: pdsptatkin_sby@telkom.net



Gambar 1. Angka kejadian penyakit rubella dan CRS di Amerika Serikat dari tahun 1980 sampai 1996.²

tidak dapat bereaksi silang dengan sejumlah grup *Togavirus* lainnya. Virus *rubella* memiliki 3 protein struktural utama yaitu 2 *glycoprotein envelope*, E1 dan E2 dan 1 protein nukleokapsid. Secara morfologi, virus *rubella* berbentuk bulat (sferis) dengan diameter 60–70 mm dan memiliki inti (*core*) nukleoprotein padat, dikelilingi oleh dua lapis lipid yang mengandung *glycoprotein* E1 dan E2. Virus *rubella* dapat dihancurkan oleh proteinase, pelarut lemak, formalin, sinar ultraviolet, PH rendah, panas dan *amantadine* tetapi nisbi (relatif) rentan terhadap pembekuan, pencairan atau sonikasi.^{1,2,5}



Gambar 2. Virus Rubella terdiri dari lapisan glycoprotein, lemak dan inti dengan RNA⁶

Virus *Rubella* (VR) terdiri atas dua subunit struktur besar, satu berkaitan dengan *envelope* virus dan yang lainnya berkaitan dengan *nucleoprotein core*.⁶

Isolasi dan identifikasi

Meskipun Virus *rubella* dapat dibiakkan dalam berbagai biakan (kultur) sel, infeksi virus ini secara rutin didiagnosis melalui metode serologis yang cepat dan praktis. Berbagai jenis jaringan, khususnya ginjal kera paling baik digunakan untuk mengasingkan virus, karena dapat menghasilkan paras (level) virus yang lebih tinggi dan secara umum lebih baik untuk

menghasilkan antigen. Pertumbuhan virus tidak dapat dilakukan pada telur, tikus dan kelinci dewasa.^{6,7}

Antigenicity

Virus *rubella* memiliki sebuah hemagglutinin yang berkaitan dengan pembungkus virus dan dapat bereaksi dengan sel darah merah anak ayam yang baru lahir, kambing, dan burung merpati pada suhu 4 °C dan 25 °C dan bukan pada suhu 37 °C. Baik sel darah merah maupun serum penderita yang terinfeksi virus *rubella* memiliki sebuah *non-spesifik β-lipoprotein inhibitor* terhadap hemagglutinasasi. Aktivitas komplemen berhubungan secara primer dengan *envelope*, meskipun beberapa aktivitas juga berhubungan dengan *nukleoprotein core*. Baik hemagglutinasasi maupun antigen *complement-fixing* dapat ditemukan (deteksi) melalui pemeriksaan serologis.^{6,7}

Replikasi virus

Virus *rubella* mengalami replikasi di dalam sel inang. Siklus replikasi yang umum terjadi dalam proses yang bertingkat terdiri dari tahapan: 1 perlekatan, 2 pengasukan (penetrasi), 3 diawasalut (*uncoating*), 4 biosintesis, 5 pematangan dan pelepasan. Meskipun ini merupakan siklus yang umum, tetapi akan terjadi beberapa ragam siklus dan bergantung pada jenis asam nukleat virus.⁶

Tahap perlekatan terjadi ketika permukaan virion, atau partikel virus terikat di penerima (reseptor) sel inang. Perlekatan *reversible virion* dalam beberapa hal, agar harus terjadi infeksi, dan pengasukan virus ke dalam sel inang. Proses ini melibatkan beberapa mekanisme, yaitu: 1 penggabungan *envelope* virus dengan membrane sel inang (*host*), 2 pengasukan langsung ke dalam *membrane*, 3 interaksi dengan tempat penerima *membrane* sel, 4 *viropexis* atau fagositosis.⁶

Setelah memasuki sel inang, asam nukleat virus harus sudah terlepas dari pembungkusnya, (*uncoating*) atau terlepas dari kapsulnya. Proses mengawasalut (*uncoating*) ini terjadi di permukaan sel dalam virus. Secara umum, ini merupakan proses enzimatis yang menggunakan prakeberadaan (*pre-existing*) enzim lisosomal atau melibatkan pembentukan enzim yang baru. Setelah proses pengawasalutan (*uncoating*), maka biosintesis asam nukleat dan beberapa protein virus merupakan hal yang sangat penting. Sintesis virus terjadi baik di dalam inti maupun di dalam sitoplasma sel inang, bergantung dari jenis asam nukleat virus dan kelompok virus. Pada virus RNA, seperti Virus *Rubella*, sintesis ini terjadi di dalam sitoplasma, sedangkan pada kebanyakan virus DNA, asam nukleat virus bereplikasi di inti sel inang sedangkan protein virus mengalami replikasi pada sitoplasma. Tahap terakhir

replikasi virus yaitu proses pematangan partikel virus. Partikel yang telah matang ini kemudian dilepaskan dengan bertunas melalui *membrane* sel atau melalui lisis sel.^{6,7}

Patogenesis Congenital Rubella Syndrome

Virus *rubella* ditransmisikan melalui pernapasan dan mengalami replikasi di nasofaring dan di daerah kelenjar getah bening. Viremia terjadi antara hari ke-5 sampai hari ke-7 setelah terpajan virus *rubella*. Dalam ruangan tertutup, virus *rubella* dapat menular ke setiap orang yang berada di ruangan yang sama dengan penderita. Masa inkubasi virus *rubella* berkisar antara 14–21 hari. Masa penularan 1 minggu sebelum dan empat (4) hari setelah permulaan (*onset*) ruam (*rash*). Pada episode ini, Virus *rubella* sangat menular.^{1,2,6,7}

Infeksi transplasenta janin dalam kandungan terjadi saat viremia berlangsung. Infeksi *rubella* menyebabkan kerusakan janin karena proses pembelahan terhambat. Dalam rembulan (*secret*) tekak (*faring*) dan air kemih (*urin*) bayi dengan CRS, terdapat virus *rubella* dalam jumlah banyak yang dapat menginfeksi bila bersentuhan langsung. Virus dalam tubuh bayi dengan CRS dapat bertahan hingga beberapa bulan atau kurang dari 1 tahun setelah kelahiran.^{1,2,7}

Kerusakan janin disebabkan oleh berbagai faktor, misalnya oleh kerusakan sel akibat virus *rubella* dan akibat pembelahan sel oleh virus. Infeksi plasenta terjadi selama viremia ibu, menyebabkan daerah (*area*) nekrosis yang tersebar secara fokal di epitel vili korealis dan sel endotel kapiler. Sel ini mengalami deskuamasi ke dalam lumen pembuluh darah, menunjukkan (indikasikan) bahwa virus *rubella* dialihkan (*transfer*) ke dalam peredaran (*sirkulasi*) janin sebagai emboli sel endotel yang terinfeksi. Hal ini selanjutnya mengakibatkan infeksi dan kerusakan organ janin. Selama kehamilan muda mekanisme pertahanan janin belum matang dan gambaran khas embriopati pada awal kehamilan adalah terjadinya nekrosis seluler tanpa disertai tanda peradangan.^{1,2,7}

Sel yang terinfeksi virus *rubella* memiliki umur yang pendek. Organ janin dan bayi yang terinfeksi memiliki jumlah sel yang lebih rendah daripada bayi yang sehat. Virus *rubella* juga dapat memacu terjadinya kerusakan dengan cara apoptosis. Jika infeksi maternal terjadi setelah trimester pertama kehamilan, kekerapan (*frekuensi*) dan beratnya derajat kerusakan janin menurun secara tiba-tiba (*drastis*). Perbedaan ini terjadi karena janin terlindung oleh perkembangan melaju (*progresif*) tanggap (*respon*) imun janin, baik yang bersifat humoral maupun seluler, dan adanya antibodi maternal yang dialihkan (*transfer*) secara pasif.^{1,2,7}

RISIKO TERJADINYA CONGENITAL RUBELLA SYNDROME PADA KEHAMILAN

Infeksi pada trimester pertama

Kisaran kelainan berhubungan dengan umur kehamilan. Risiko terjadinya kerusakan apabila infeksi terjadi pada trimester pertama kehamilan mencapai 80–90%. Virus *rubella* terus mengalami replikasi dan diekskresi oleh janin dengan CRS dan hal ini mengakibatkan infeksi pada persentuhan (*kontak*) yang rentan. Gambaran klinis CRS digolongkan (*klasifikasikan*) menjadi *transient*, permulaan yang tertangguhkan (*delayed onset*, dan *permanent*). Kelainan pertumbuhan seperti ketulian mungkin tidak akan muncul selama beberapa bulan atau beberapa tahun, tetapi akan muncul pada waktu yang tidak tentu.

Kelainan kardiovaskuler seperti periapan (*proliferasi*) dan kerusakan lapisan seluruh (*integral*) pembuluh darah dapat menyebabkan kerusakan yang membuntu (*obstruktif*) arteri berukuran medium dan besar dalam sistem peredaran (*sirkulasi*) pulmoner dan bersistem (*sistemik*).

Ketulian yang terjadi pada bayi dengan CRS tidak diperkirakan sebelumnya. Metode untuk mengetahui adanya kehilangan pendengaran janin seperti pemancaran (*emisi*) otoakustik dan *auditory brain stem responses* saat ini dikerjakan untuk menyaring bayi yang berisiko dan akan mencegah kelainan pendengaran lebih awal, juga saat neonatus. Peralatan ini mahal dan tidak dapat digunakan di luar laboratorium. Kekurangan inilah yang sering terjadi di negara berkembang tempat CRS paling sering terjadi.

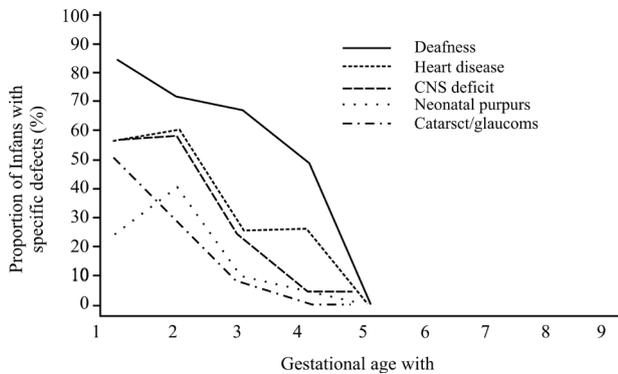
Kelainan mata dapat berupa apakia glaukoma setelah dilakukan aspirasi katarak dan neovaskularisasi retina merupakan manifestasi klinis lambat CRS.

Manifestasi permulaan yang tertangguhkan (*delayed-onset*) CRS yang paling sering adalah terjadinya diabetes *mellitus* tipe 1. Penelitian lanjutan di Australia terhadap anak yang lahir pada tahun 1934 sampai 1941, menunjukkan bahwa sekitar 20% diantaranya menjadi penderita diabetes pada dekade ketiga kehidupan mereka.^{1,2}

Infeksi setelah trimester pertama

Virus *rubella* dapat diisolasi dari ibu yang mendapatkan infeksi setelah trimester pertama kehamilan. Penelitian serologis menunjukkan sepertiga dari bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi virus *rubella* pada umur 16–20 minggu memiliki IgM spesifik *rubella* saat lahir. Penelitian di negara lain menunjukkan bahwa infeksi maternal diperoleh usia 13–20 minggu kehamilan dan dari bayi yang menderita kelainan akibat infeksi virus *rubella* terdapat 16–18%, tetapi setelah periode ini

insidennya kurang dari 12%. Ketulian dan retinopati sering merupakan gejala tunggal infeksi bawaan (congenital) meski retinopati secara umum tidak menimbulkan kebutaan.^{1,2}



Gambar 3. Defects dan manifestasi klinis CRS sesuai dengan umur kehamilan.^{1,2}

Infeksi yang terjadi sebelum penghamilan (konsepsi).

Dalam laporan kasus perorangan (individual), infeksi virus *rubella* yang terjadi sebelum penghamilan (konsepsi), telah merangsang terjadinya infeksi bawaan. Penelitian prospektif lain yang dilakukan di Inggris dan Jerman, yang melibatkan 38 bayi yang lahir dari ibu yang menderita ruam sebelum masa penghamilan (konsepsi), virus *rubella* tidak ditransmisikan kepada janin. Semua bayi tersebut tidak terbukti secara serologis terserang infeksi virus ini, berbeda dengan 10 bayi yang ibunya menderita ruam antara 3 dan 6 minggu setelah menstruasi terakhir.^{1,2}

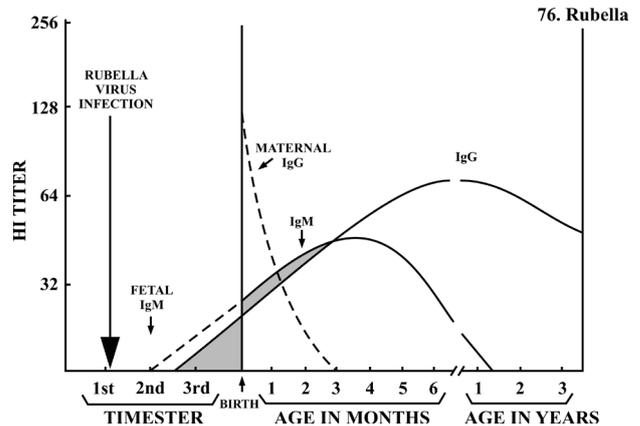
Reinfeksi

Reinfeksi oleh *rubella* lebih sering terjadi setelah diberikan vaksinasi daripada yang didapat infeksi secara alami. Reinfeksi secara umum asimtomatik dan diketahui melalui pemeriksaan serologis terhadap ibu yang pernah kontak dengan *rubella*. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa risiko terjadinya reinfeksi selama trimester pertama hanya 5–10%.

Antibodi terhadap virus *rubella* muncul setelah ruam mulai menghilang, dengan ditemukannya kadar IgG dan IgM. Antibodi IgG terdapat dalam tubuh selama hidup, sedangkan IgM antibodi biasanya menurun setelah 4 hingga lima minggu. Infeksi fetal biasanya disertai pengalihan (transfer) plasental dari IgG ibu. Sebagai tambahan, kadar IgM fetal dihasilkan oleh *midgesation*. Kadar IgM secara umum meningkat saat kelahiran bayi yang terinfeksi. Upaya penapisan (skrining) terhadap infeksi bawaan dapat dilakukan dengan menghitung kadar IgM.^{6,8}

Meski reinfeksi dapat terjadi, tetapi biasanya asimtomatik dan dapat ditemukan peningkatan IgG.

Viremia ditemukan di sukarelawan dengan kadar titer *rubella* rendah setelah mendapatkan vaksinasi *rubella*. Hal ini menandakan bahwa viremia juga dapat terjadi pada saat reinfeksi. Meskipun beberapa penelitian menyebutkan bahwa vaksin virus *rubella* dapat melalui perintang (barier) plasenta dan dapat menginfeksi janin selama kehamilan muda, tetapi risiko terjadinya kelainan bawaan akibat vaksinasi rendah sampai tidak ada sama sekali.^{6,8}



Gambar 4. Respon antibodi janin yang terinfeksi virus rubella secara bawaan.⁶

DIAGNOSIS INFEKSI VIRUS RUBELLA PADA KEHAMILAN

Rubella merupakan penyakit infeksi di antaranya 20–50% kasus bersifat asimtomatis. Gejala *rubella* hampir mirip dengan penyakit lain yang disertai ruam. Gejala klinis untuk mendiagnosis infeksi virus *rubella* pada orang dewasa atau pada kehamilan adalah:^{1,2}

1 Infeksi bersifat akut yang ditandai oleh adanya ruam makulopapular, 2 Suhu tubuh $> 99^{\circ}\text{C}$ ($> 37,2^{\circ}\text{C}$), 3 *Atrhalgia/arthritis*, limfadenopati, konjungtivitis.

Infeksi virus *rubella* berbahaya apabila infeksi terjadi pada awal kehamilan. Virus dapat berdampak di semua organ dan menyebabkan berbagai kelainan bawaan. Janin yang terinfeksi *rubella* berisiko besar meninggal dalam kandungan, lahir prematur, abortus sertamerta (spontan) dan mengalami malabentuk (malformasi) sistem organ. Berat ringannya infeksi virus *rubella* di janin bergantung pada lama umur kehamilan saat infeksi terjadi. Apabila infeksi terjadi pada trimester I kehamilan, maka 80–90% akan menimbulkan kerusakan janin. Risiko infeksi akan menurun 10–20% apabila infeksi terjadi pada trimester II kehamilan.⁹ Lima puluh persen lebih kasus infeksi *rubella* selama kehamilan bersifat subklinis bahkan tidak dikenali. Oleh karena itu pemeriksaan laboratorik sebaiknya dilakukan untuk semua kasus dengan dugaan kecurigaan infeksi *rubella*. Berikut adalah

tatalangkah untuk menentukan adanya infeksi virus *rubella* pada kehamilan.

KRITERIA KLINIS CONGENITAL RUBELLA SYNDROME

Risiko infeksi janin beragam berdasarkan waktu terjadinya infeksi maternal. Apabila infeksi terjadi pada 0–12 minggu usia kehamilan, maka terjadi 80–90% risiko infeksi janin. Infeksi maternal yang terjadi sebelum terjadi kehamilan tidak mempengaruhi janin. Infeksi maternal pada usia kehamilan 15–30 minggu risiko infeksi janin menurun yaitu 30% atau 10–20%.^{1,2,9}

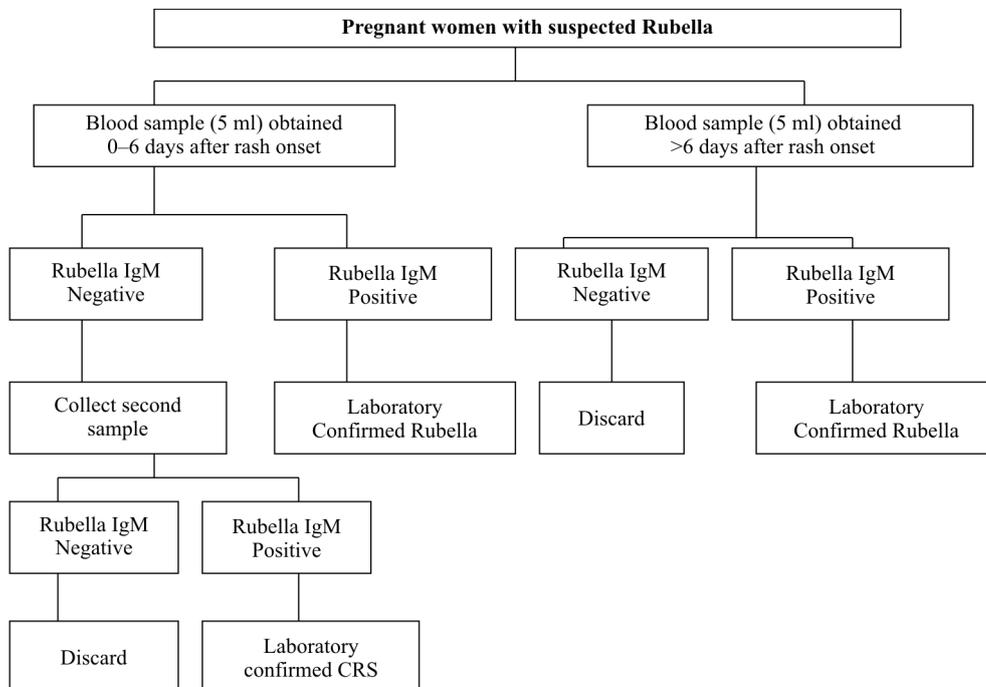
Bayi di diagnosis mengalami CRS apabila mengalami 2 gejala pada kriteria A atau 1 kriteria A dan 1 kriteria B, sebagai berikut:^{1,2} a) Katarak, glaukoma bawaan, penyakit jantung bawaan (paling sering adalah *patient ductus arteriosus* atau *peripheral pulmonary artery stenosis*), kehilangan pendengaran, pigmentasi retina. B) Purpura, splenomegali, *jaundice*, mikroensefali, retardasi mental, meningoensefalitis dan *radiolucent bone disease* (tulang tampak gelap pada hasil foto roentgen).

Beberapa kasus hanya mempunyai satu gejala dan kehilangan pendengaran merupakan cacat paling umum yang ditemukan di bayi dengan CRS. Definisi kehilangan pendengaran menurut WHO adalah batas pendengaran ≥ 26 dB yang tidak dapat disembuhkan dan bersifat permanen.^{1,2}

DIAGNOSIS CONGENITAL RUBELLA SYNDROME

Meskipun infeksi bawaan dapat dipastikan (konfirmasi) dengan mengasingkan (isolasi) virus dari swab tenggorokan, air kemih dan cairan tubuh lainnya, tetapi pengasingan tersebut mungkin memerlukan pemeriksaan berulang. Sehingga pemeriksaan serologis merupakan pemeriksaan yang sangat dianjurkan. Pemeriksaan antibodi IgM spesifik ditunjukkan untuk setiap neonatus dengan berat badan lahir rendah yang juga memiliki gejala klinis *rubella* bawaan. Adanya IgM di bayi tersebut menandakan bahwa ia telah terinfeksi secara bawaan, karena antibodi ini tidak dapat melalui perbatasan (barier) plasenta.^{7,8}

Antibodi IgG spesifik *rubella* mungkin dapat dihasilkan oleh bayi secara *in vitro*. Masuknya IgG maternal melalui perintang (barier) plasenta, menyebabkan sulitnya membedakan antara antibodi yang dialihkan (transfer) secara pasif dan antibodi spesifik yang dihasilkan sendiri oleh bayi. IgG spesifik *rubella* yang kanjang (persisten) hingga berumur 6–12 bulan. Hal itu menandakan bahwa antibodi tersebut dihasilkan oleh bayi dan menandakan adanya infeksi bawaan.⁷ *Congenital Rubella Syndrome* yang moderat maupun berat dapat dikenali pada saat kelahiran, tetapi kasus ringan berupa gangguan jantung ringan, tuli sebagian kadang tidak ditemukan



Gambar 5. Pedoman Diagnosis infeksi *rubella* pada kehamilan.¹⁰

dan baru diketahui beberapa bulan setelah kelahiran. Pemeriksaan serologis *rubella* berguna dalam studi epidemiologi untuk menentukan keterlibatan virus *rubella* sebagai penyebab kehilangan pendengaran sensorineural pada anak-anak. Berikut adalah pedoman untuk diagnosis CRS (Gambar 5).

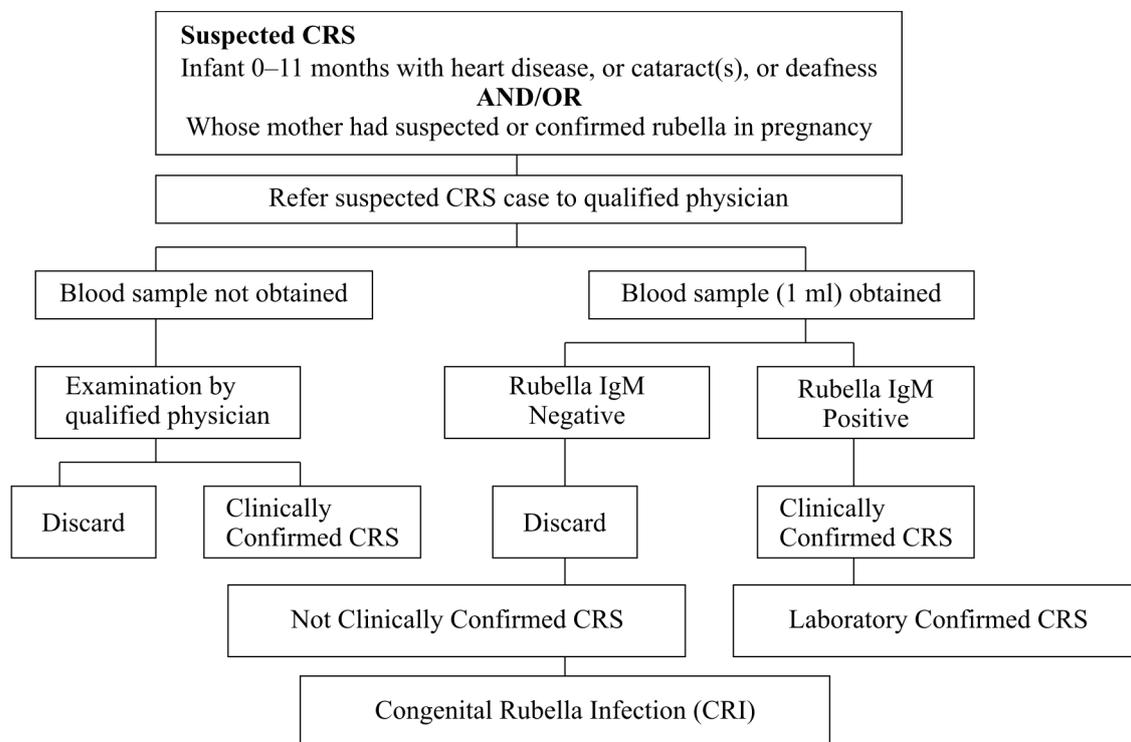
Penggolongan (Klasifikasi) Kasus Congenital Rubella Syndrome

Berdasarkan kriteria diagnosis klinis dan hasil pemeriksaan laboratoris, kasus CRS dapat digolongkan menjadi 4 kelompok yaitu:¹⁻³ 1) kasus kecurigaan (*Suspected case*) kasus kecurigaan (*Suspected case*) adalah kasus dengan beberapa gejala klinis tetapi tidak memenuhi kriteria klinis untuk diagnosis CRS. 2) kasus berpeluang (*Probable case*). Pada kasus ini, hasil pemeriksaan laboratorik tidak sesuai dengan kriteria laboratoris untuk diagnosis CRS, tetapi mempunyai 2 penyulit (komplikasi) yang tersebut pada kriteria A atau satu penyulit pada kriteria A dan satu penyulit pada kriteria B dan tidak ada bukti etiologi. Pada kasus berpeluang (*probable case*), baik satu atau kedua kelainan yang berhubungan dengan mata (katarak dan glaukoma kongenital), dihitung sebagai penyulit tunggal. Jika dikemudian hari ditemukan/terkenali

(identifikasi) keluhan atau tanda yang berhubungan seperti kehilangan pendengaran, kasus ini akan digolongkan ulang. 3) kasus hanya infeksi (*Infection only-case*) kasus hanya infeksi (*Infection only-case*) adalah kasus yang diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorik terbukti ada infeksi tetapi tidak disertai tanda dan gejala klinis CRS. 4) kasus terpastikan (*Confirmed case*). Dalam kasus ini dijumpai gejala klinis dan didukung oleh hasil pemeriksaan laboratorik yang positif (Gambar 6).

PEMERIKSAAN LABORATORIK CONGENITAL RUBELLA SYNDROME

Pemeriksaan laboratorik dikerjakan untuk menetapkan diagnosis infeksi virus *rubella* dan untuk penapisan keadaan (status) imunologis. Karena tatalangkah pengasingan (prosedur isolasi) virus sangat lama dan mahal serta tanggap (respon) antibodi inang sangat cepat dan spesifik maka pemeriksaan serologis lebih sering dilakukan.⁶⁻⁸ Bahan pemeriksaan untuk menentukan adanya infeksi virus *rubella* dapat diambil dari hapusan (swab) tenggorok, darah, air kemih dan lain-lain. Berikut tabel yang memuat jenis pemeriksaan dan spesimen yang digunakan untuk menentukan infeksi virus *rubella*.



Gambar 6. Pedoman diagnosis CRS.³

Tabel 1. Jenis pemeriksaan dan spesimen untuk menentukan infeksi virus rubella⁸

No	Jenis Pemeriksaan	Jenis Spesimen	
		Fetus/bayi	Ibu
1.	Pengasingan (isolasi) Virus	Sekret hidung, darah, hapusan tenggorok, air kemih, cairan serebrospinal	Sekret hidung, darah, hapusan tenggorok, air kemih, cairan serebrospinal.
2.	Serologik	Darah fetus melalui kordosintesis, serum, ludah	Darah
3.	RNA	Cairan amnion fetus melalui amniosintesis, vili korealis, darah, ludah	Darah

Secara garis besar, pemeriksaan laboratorik untuk menentukan infeksi virus rubella dibagi menjadi 3 yaitu:

1. Isolasi virus

Virus *rubella* dapat diasingkan (isolasi) dari sekret hidung, darah, hapusan tenggorok, *air kemih*, dan cairan serebrospinalis penderita *rubella* dan CRS. Virus juga dapat diasingkan dari tekak (*faring*) 1 minggu sebelum dan hingga 2 minggu setelah munculnya ruam. Meskipun metode pengasingan ini merupakan diagnosis pasti untuk menentukan infeksi *rubella*, metode ini jarang dilakukan karena tatalangkah (prosedur) pemeriksaan yang rumit. Hal ini menyebabkan metode pengasingan virus bukan sebagai metode diagnostik rutin.¹ Untuk pengasingan secara pratama (primer) spesimen klinis, sering menggunakan perbenihan (kultur) sel yaitu Vero; *African green monkey kidney* (AGMK) atau dengan RK-13. Virus *rubella* dapat ditemui dengan adanya *Cytophatic effects* (CPE).¹

2. Pemeriksaan serologi

Pemeriksaan serologis digunakan untuk mendiagnosis infeksi virus *rubella* bawaan dan pascanatal (sering dikerjakan di anak-anak dan orang dewasa muda) dan untuk menentukan keadaan (status) imunologik terhadap *rubella*. Metode yang tersedia antara lain:⁵⁻⁷ a) Hemaglutinasi pasif, b) Uji hemolisis radial, c) Uji aglutinasi lateks, d) Uji inhibisi hemaglutinasi, e) Imunoasai fluoresens, f) Imunoasai enzim.

Pemeriksaan terhadap wanita hamil yang pernah bersentuhan dengan penderita *rubella*, memerlukan upaya diagnosis serologis secara tepat dan teliti (akurat). Jika penderita memperlihatkan gejala klinis yang semakin memberat, maka harus segera dikerjakan pemeriksaan imunoasai enzim terhadap serum penderita untuk menentukan adanya IgM spesifik-*rubella*, yang dapat dipastikan (konfirmasi) dengan memeriksa dengan cara yang sama setelah 5 hari kemudian. Penderita tanpa gejala klinis tetapi terdiagnosis secara serologis merupakan sebuah masalah khusus. Mereka mungkin sedang mengalami

infeksi pratama (primer) atau re-infeksi karena telah mendapatkan vaksinasi dan memiliki antibodi. Pengukuran kadar IgG *rubella* dengan imunoasai enzim juga dapat membantu membedakan infeksi pratama (primer) dan re-infeksi.⁶⁻⁸

Pemeriksaan serologis pada kasus yang dicurigai menderita CRS memerlukan tiga pendekatan. Pendekatan pertama untuk mengetahui adanya antibodi IgM spesifik-*rubella* pada serum bayi. Pendekatan kedua dengan melakukan titrasi serial antibodi serum selama 6 bulan pertama kehidupannya. Kadar titer yang tetap atau meningkat selama pemeriksaan ini menunjukkan bahwa telah terjadi infeksi *rubella* bawaan. Pendekatan ketiga adalah dengan melakukan *immunoblotting* dan imunoasai enzim *peptide* serum yang dikumpulkan selama masa neonatus untuk mencari adanya penurunan pita protein E1 dan E2.^{6,8}

Secara spesifik, ada 5 tujuan pemeriksaan serologis *rubella*, yaitu:^{5,6} a) membantu menetapkan diagnosis *rubella* bawaan. Dalam hal ini dilakukan imunoasai IgM terhadap *rubella*, b) membantu menetapkan diagnosis *rubella* akut pada penderita yang dicurigai. Untuk itu perlu dilakukan imunoasai IgM terhadap penderita, c) memeriksa ibu dengan anamnesis ruam "*rubellaform*" di masa lalu, sebelum dan pada awal kehamilan. Sebab ruam kulit semacam ini, dapat disebabkan oleh berbagai macam virus yang lain, d) memantau ibu hamil yang dicurigai terinfeksi *rubella* selama kehamilan sebab seringkali ibu tersebut pada awal kehamilannya terpajan virus *rubella* (misalnya di BKIA dan Puskesmas), e) mengetahui derajat imunitas seseorang pascavaksinasi.

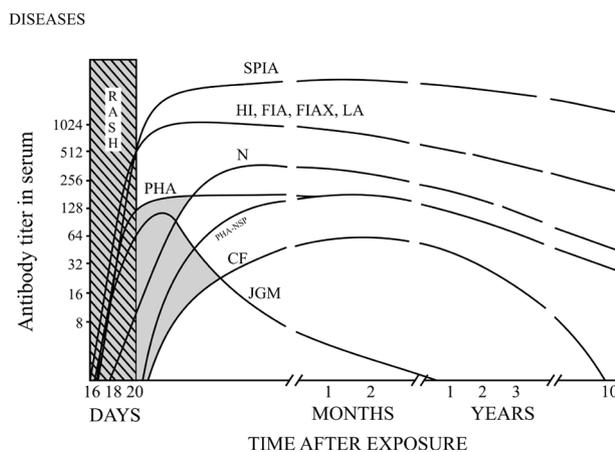
Adanya antibodi IgG *rubella* dalam serum penderita menunjukkan bahwa penderita tersebut pernah terinfeksi virus dan mungkin memiliki kekebalan terhadap virus *rubella*.^{5,8} Penafsiran hasil IgM dan IgG ELISA untuk *rubella* sebagai uji saring untuk kehamilan adalah sebagai berikut:⁵ sebelum kehamilan, bila positif ada perlindungan (proteksi) dan bila negatif berarti tidak diberikan, kehamilan muda (trimester pertama).

Tabel 2. Penafsiran hasil IgM dan IgG ELISA untuk rubella⁵

IgM	IgG	Penafsiran
-	-	Tak ada perlindungan; perlu dipantau lebih lanjut
+	≤ 15 IU/ml	Infeksi akut dini (<1 minggu)
+	≥ 15 IU/ml	Baru mengalami infeksi (1–12 minggu)
-	+	Imun, tidak perlu pemantauan lebih lanjut

Kadar IgG ≥ 15 IU/ml, umumnya dianggap dapat melindungi janin terhadap *rubella*.

Setelah vaksinasi; bila positif berarti ada perlindungan dan bila negatif berarti tidak ada.

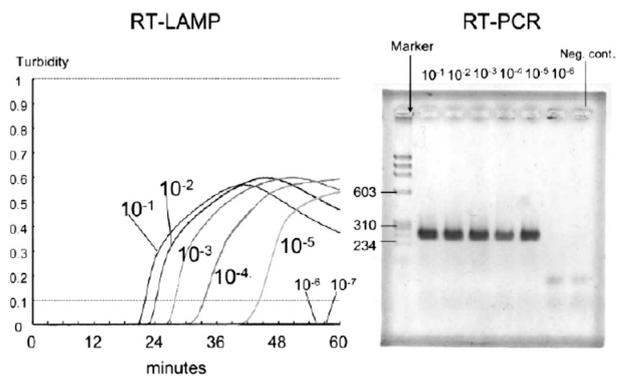


Gambar 7. Tanggapan (Respon) antibodi setelah infeksi virus rubella yang diperiksa dengan berbagai pemeriksaan serologis untuk rubella.⁸

Pemeriksaan RNA virus

Jenis pemeriksaan yang bisa dilakukan untuk mengenali RNA virus *rubella* antara lain: a) *Polymerase Chain Reaction* (PCR): PCR merupakan teknik yang paling umum digunakan untuk menemukan RNA virus. Di Inggris (United Kingdom), PCR digunakan sebagai metode penilaian (evaluasi) rutin untuk menemukan virus *rubella* dalam spesimen klinis. Penemuan RNA *rubella* dalam cairan amnion menggunakan RT-PCR mempunyai kepekaan (sensitivitas) 87–100%. Amniosintesis seharusnya dilakukan kurang dari 8 minggu setelah permulaan (*onset*) infeksi dan setelah 15 minggu kehamilan (konsepsi). Uji RT-PCR menggunakan sampel air ludah merupakan pilihan (alternatif) pengganti serum yang sering digunakan untuk kepentingan pengawasan (*surveillance*).⁷ b) *Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification* (RT-LAMP) RT-LAMP adalah salah satu jenis pemeriksaan untuk mengenali RNA virus *rubella*. Dalam sebuah penelitian yang membandingkan sensitivitas antara pemeriksaan

RT-LAMP, RT-PCR dan isolasi virus yang dilakukan di Jepang, ternyata didapatkan hasil 77,8% untuk RT-LAMP, 66,7% untuk RT-PCR dan 33,3% untuk isolasi virus. Pemeriksaan RT-LAMP mirip dengan pemeriksaan RT-PCR tetapi hasil pemeriksaan di RT-LAMP dapat diketahui dengan melihat tingkat kekeruhan (*turbidity*) setelah dilakukan pemeraman (inkubasi) di alat turbidimeter. Berikut salah satu jenis hasil pemeriksaan menggunakan RT-LAMP dan RT-PCR.¹¹



Gambar 8. Contoh hasil pemeriksaan menggunakan RT-LAMP dan RT-PCR.¹¹

SIMPULAN

Congenital Rubella Syndrome (CRS) atau *Fetal Rubella Syndrome* merupakan gabungan beberapa keabnormalan fisik yang berkembang pada bayi sebagai akibat infeksi virus *rubella* maternal yang berlanjut dalam fetus. CRS dapat mengakibatkan terjadinya abortus, bayi lahir mati, prematur dan cacat apabila bayi tetap hidup. Infeksi virus *rubella* pada trimester I kehamilan memiliki risiko kerusakan yang lebih besar dibandingkan dengan infeksi setelah trimester pertama.

Bayi yang didiagnosis mengalami CRS apabila mengalami 2 gejala kriteria A (Katarak, glaukoma bawaan, penyakit jantung bawaan [paling sering adalah *patient ductus arteriosus* atau *peripheral pulmonary artery stenosis*], kehilangan pendengaran, dan pigmentasi retina) atau 1 kriteria A dan 1 kriteria B (purpura, splenomegali, *jaundice*, mikrosefali, retardasi mental, meningoensefalitis dan *radiolucent*).

Berdasarkan kriteria diagnosis klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium, kasus CRS dapat digolongkan menjadi 4 kelompok yaitu: kasus dicurigai (*suspected case*), kasus berpeluang (*probable case*), kasus hanya infeksi (*infection only-case*), kasus yang dipastikan (*Confirmed case*).

Pemeriksaan laboratorik untuk menunjang diagnosis CRS antara lain: pengasingan (isolasi)

virus, pemeriksaan serologik (hemaglutinasi pasif, uji hemolisis radial, uji aglutinasi lateks, uji inhibisi hemaglutinasi, imunoasai fluresens, imunoasai enzim) dan pemeriksaan terhadap RNA virus *rubella*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Department of Health and Human Services. *Center for Disease Control and prevention*. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Disease. 2005. <http://www.cdc.gov>. (accessed Agustus 30, 2006).
2. Anonim. Rubella. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/rubella.pdf>. (accessed Agustus 30, 2006).
3. Reef S, Coronado V. Congenital Rubella Syndrome. <http://www.deafblind.com/crs.html>. (accessed Agustus 30, 2006).
4. Anonim. The Delayed effects of Congenital Rubella Syndrome. http://www.sense.org.uk/publication/all_pubs/rubella/R03.htm. (accessed 11 Januari, 2007).
5. Handojo I. Imunoasai Untuk Penyakit Infeksi Virus. Dalam: *Imunoasai Terapan Pada Beberapa Penyakit Infeksi*. Surabaya, Airlangga University Press. 2004; 176–88.
6. Matuscak R. Rubella Virus Infection and Serology. In: *Clinical Immunology Principles and Laboratory Diagnosis*. Philadelphia, JB Lipincott Co. 1990; 215–23.
7. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Prosiding Scientific Book (Compilation) Additional Torch Infections Articles*. PDS-PATKLIN Temu Ilmiah Surabaya (The Indonesian Association of Clinical Pathologists). 2005; 7–14.
8. Mahony JB, Chernesky MA. Rubella Virus. In: *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Sixth Ed. Washington DC, American Society of Microbiology, 2002; 687–95.
9. Gnansia ER. Congenital Rubella Syndrome. 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-rubella.pdf>. (accessed Agustus 30, 2006).
10. Cutts F, Best J, Siqueira MM, Engstrom K, Robertson, Susan E. Guidelines for Surveillance of Congenital Rubella Syndrome and Rubella. Field test version. *Department of Vaccines and Biologicals*. Geneva, WHO, 1999.
11. Mori N, Motegi Y, Shimamura Y, Ezaki T, Natsumeda T, Yonekawa T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T. Development of a New Method for Diagnosis of Rubella Virus Infection by Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006: 3268–73.