

## Prevalensi Antibodi IgG dan DNA Cytomegalovirus Pada Darah Donor Di Unit Transfusi Darah Provinsi DKI Jakarta

## Prevalence Antibodies IgG C and DNA Cytomegalovirus In Blood Donor In Blood Transfusion Unit of Province DKI Jakarta

Ganjar Noviar<sup>\*1,2</sup>, Ni Ken Ritchie<sup>1,3</sup>, Budiman Bela<sup>4</sup>, Yuyun SM Soedarmono<sup>1,5</sup>

1. Program Studi Ilmu Biomedik Kekhususan Sains Transfusi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
2. Politeknik Kesehatan Bandung, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
3. Unit Transfusi Darah PMI Provinsi DKI Jakarta
4. Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

\*Korespondensi: ganjar\_viar@yahoo.com

DOI : <http://dx.doi.org/10.22435/jhecds.v3i1.1814>

**Tanggal masuk** 12 Juli 2017, **Revisi pertama** 19 Juli 2017, **Revisi terakhir** 13 Nopember 2017, **Diterima** 14 Nopember 2017, **Terbit daring** 7 Agustus 2017

**Abstract.** Indonesia has not conduct regular screening test of CMV infection due to the lack of seropositive prevalence data information. However, seronegative CMV results is not an indicator of safe blood for transfusion, so that another test that serves as confirmation test for CMV DNA is required. The aim of this study is to obtain prevalence data of CMV IgG antibody positive, the prevalence of CMV DNA positive and to determine the effect of CMV IgG titers against CMV DNA in blood donors in UTD PMI DKI Jakarta. Cross-sectional method was used to test 113 blood donor samples which have met inclusion criteria. Screening for CMV IgG antibody was held using indirect method chemiluminescence immunoassay (ChLIA) by Liason® XL 10050 Chemiluminescence Analyzer and CMV DNA analysis using qPCR method for the detection of CMV UL 54 with a tool Roche Light Cycler 480 II. Results indicate positive prevalence of IgG CMV in 111 samples (98.23%), and negative CMV IgG in 2 samples (1.77%). Prevalence of CMV DNA positive donors is one sample (0.88%), 112 negative CMV DNA samples (99.12%) and Fisher's test results  $\{P(0.982) > \alpha(0.05)\}$  showed no significant association between CMV IgG status with CMV DNA. **CONCLUSIONS:** UTD DKI Jakarta has a high prevalence of CMV IgG with low prevalence of CMV DNA.

**Keywords :** Cytomegalovirus, Leukodepleted, IgG CMV, qPCR UL54 CMV

**Abstrak.** Indonesia belum melakukan uji saring terhadap infeksi Cytomegalovirus (CMV) secara rutin terhadap darah donor, karena minimnya data prevalensi seropositif CMV di Indonesia. Hasil seronegatif CMV tidak menjadi indikator darah aman untuk ditransfusikan, sehingga diperlukan uji konfirmasi keberadaan DNA CMV. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan data prevalensi antibodi IgG CMV positif, prevalensi DNA CMV positif dan mengetahui pengaruh titer IgG CMV terhadap DNA CMV pada darah donor di UTD PMI Provinsi DKI Jakarta. Metode yang digunakan desain potong lintang (cross sectional) dengan jumlah sampel 113 darah donor yang telah memenuhi kriteria inklusi. Uji saring antibodi IgG CMV menggunakan metode indirect chemiluminescence immunoassay (ChLIA) dengan alat Liason® XL 10050 Chemiluminescence Analyzer dan analisis DNA CMV menggunakan metode qPCR untuk deteksi UL 54 CMV dengan alat Roche Light Cycler 480 II. Hasil penelitian menunjukkan prevalensi IgG CMV positif sebanyak 111 sampel (98,23%) dan IgG CMV negatif sebanyak 2 sampel (1,77%), prevalensi DNA CMV positif pada donor adalah 1 sampel (0,88%) dan DNA CMV negatif 112 sampel (99,12%) dan hasil uji Fisher's  $\{P(0,982) > \alpha(0,05)\}$  menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara status IgG CMV dengan DNA CMV. Kesimpulan penelitian, UTD DKI Jakarta memiliki prevalensi IgG CMV yang tinggi dengan prevalensi DNA CMV rendah.

**Kata kunci :** Cytomegalovirus, Leukodepleted, IgG CMV, qPCR UL 54 CMV.

<b>DOI</b>	: <a href="http://dx.doi.org/10.22435/jhecds.v3i1.1814">http://dx.doi.org/10.22435/jhecds.v3i1.1814</a>
<b>Cara sitasi</b> (How to cite)	: Noviar G, Ritchie NK, Bela B, Soedarmono YSM. Prevalensi Antibodi IgG dan DNA Cytomegalovirus Pada Darah Donor Di Unit Transfusi Darah Provinsi DKI Jakarta. J.Health.Epidemiol.Commun.Dis. 2017;3(1): 24-31.

## Pendahuluan

Pada beberapa negara yang endemik infeksi *Cytomegalovirus* (CMV), *World Health Organization* (WHO) menganjurkan untuk melakukan uji saring terhadap CMV pada darah donor untuk mengurangi transmisi CMV melalui transfusi darah.<sup>1,2</sup> Prevalensi infeksi CMV masih tinggi di negara berkembang, termasuk Indonesia.<sup>3</sup> Sampai saat ini Indonesia belum melakukan uji saring terhadap infeksi CMV secara rutin terhadap darah donor.<sup>3,4</sup>

CMV adalah anggota *Betaherpesvirinae*, sub-famili dari *Herpesviridae*, memiliki genom DNA untai ganda dalam *capsid* yang dilindungi protein matriks (*tegument*). Genom CMV manusia memiliki panjang mencapai 235 kb yang menyandi 165 gen dengan rata-rata diameter virion sekitar 200-300 nm. Sel leukosit merupakan sel yang berperan besar dalam transmisi CMV pada komponen darah. Sel yang terinfeksi CMV, pada nukleusnya ditemukan *inclusion bodies* dan membesar berbentuk menyerupai mata burung hantu (*owl's eye*). DNA CMV dapat dideteksi pada monosit, makrofag, limfosit, sel progenitor hemopoetik (CD34<sup>+</sup>), sel dendritik *immature*, sel endothelial.<sup>4,6</sup> CMV menginfeksi 40-90% orang dewasa pada berbagai letak geografis serta kelompok ekonomi-sosial. Transmisi virus melalui cairan tubuh seperti air liur, air susu, cairan vagina, semen, urin, transplantasi organ dan juga transfusi darah.<sup>4,5,6</sup>

Infeksi primer CMV pada individu *immunocompetent* biasanya asimtomatik atau kronik, apabila sistem pertahanan tubuh sedang tidak baik maka akan menyebabkan sakit dengan gejala demam, pusing, dan radang tenggorokan. Pada individu yang *immunocompromised* seperti pasien transplantasi organ, pasien transplantasi stem sel hemopoetik, pasien HIV dan pasien dengan terapi obat penurun sistem imun dapat menyebabkan penyakit yang berat dan angka kematian yang tinggi.<sup>7,8</sup> Di seluruh dunia menunjukkan 93-97% seropositif CMV dengan ditemukannya antibodi CMV yaitu IgG atau IgM CMV. IgG CMV ditemukan 60% pada orang dewasa di negara maju, sedangkan di negara berkembang ditemukan pada semua orang dewasa.<sup>4,6</sup>

Berdasarkan penelitian D.G Njeru et al<sup>7</sup> (2009) di Pusat Transfusi Darah Nasional Nairobi menunjukkan prevalensi seropositif CMV dari 400 orang donor memiliki anti-CMV IgG sebesar 97% dan anti-CMV IgM sebesar 3,6%. Penelitian lain Eivazi-Ziaei J et al<sup>4</sup> (2013) di Iran, dari 200 kantong darah ditemukan 98,5% positif mengandung anti-CMV IgG dan 85% positif mengandung anti-CMV IgM.

Seroprevalensi CMV di Indonesia, berdasarkan penelitian Gugun AM<sup>9</sup> (2012) menunjukkan bahwa dari 90 orang wanita pra nikah positif IgG CMV 71 orang (78,9%). Data ini menunjukkan bahwa tingginya seropositif IgG CMV di Indonesia terutama pada wanita sebelum menikah akan memungkinkan infeksi kongenital CMV ke janin.<sup>6,9</sup> Untuk itu, pencegahan infeksi CMV sangat penting dilakukan.

Salah satu strategi untuk mencegah penularan CMV melalui transfusi darah adalah menggunakan produk darah *leukodepleted*. *Leukodepleted* metode filtrasi 99,99% efisien dan praktis menghilangkan leukosit, serta masa hidup komponen darah lebih panjang.<sup>10,11,12</sup> Penggunaan komponen darah dengan seronegatif CMV merupakan “*gold standar*” di Amerika Serikat untuk usaha pencegahan penularan infeksi CMV melalui transfusi darah tetapi ternyata masih dapat menyebabkan infeksi CMV mencapai 4%. Oleh sebab itu, hasil seronegatif CMV tidak menjadi indikator darah aman untuk ditransfusikan, sehingga diperlukan uji konfirmasi keberadaan DNA CMV.<sup>13,14</sup>

Pada tahun 2013, kebutuhan kantong darah di provinsi DKI Jakarta sebanyak 200.039 kantong darah.<sup>15</sup> Menurut data dari UTD PMI Provinsi DKI Jakarta, pada tahun 2015 penggunaan *PRC leukodepleted* sebanyak 5.062 kantong. Dimana pengguna terbanyak darah *Packed Red Cell* (*PRC leukodepleted*) adalah pasien *Thalassemia* dengan tujuan untuk mencegah reaksi transfusi seperti *Febrile non Hemolytic Transfusion Reaction* (*FNHTR*), alergi dan aloimunisasi *Human Leukocyte Antigen* (*HLA*).<sup>16</sup>

Pada penelitian ini dilakukan deteksi IgG CMV dengan metode *Chemiluminescence Immunoassay* (*ChLIA*) untuk mengetahui seroprevalensi antibodi IgG CMV, dilakukan pemeriksaan DNA CMV dengan mendeteksi gen *UL54* CMV menggunakan metode *real-time* qPCR dan melihat hubungan pengaruh titer IgG CMV terhadap adanya DNA CMV pada sampel darah donor.

## Metode

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2016 sampai dengan Januari 2017, di UTD PMI Provinsi DKI Jakarta, UTD PMI Kota Bekasi dan Laboratorium Pusat Riset Virologi Kanker Patobiologi (*PRVKP*), Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Desain penelitian yang digunakan potong lintang (*cross sectional*), dengan sampel penelitian berjumlah 113 sampel darah donor dari UTD PMI Provinsi DKI Jakarta yang telah lolos uji saring

non reaktif terhadap anti-HIV, anti-HCV, HBsAg, dan Sifilis di UTD PMI Provinsi DKI Jakarta.

Persetujuan etik penelitian oleh Tim Tetap Penilai Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, tercantum dalam surat Nomor :928/UN2.FI/ETIK/2016 dengan nomor protokol 16-10-39.

#### Persiapan sampel

Darah sampel berasal dari tabung vacutainer EDTA donor yang telah dinyatakan lolos uji saring IMLTD dengan hasil non reaktif terhadap anti-HIV, anti-HCV, HBsAg, dan Sifilis. Tabung vacutainer EDTA donor dihomogenkan dan sebanyak 600µl darah lengkap dipindahkan tabung ependorf aliquot steril 1,5 mL, kemudian disimpan pada -80°C untuk diekstraksi DNA dan dilakukan pemeriksaan qPCR UL 54 CMV. Sedangkan untuk pemeriksaan IgG CMV, tabung EDTA sampel diputar 3000 rpm 10 menit, kemudian 500µl plasma dipindahkan ke dalam tabung ependorf steril 1,5 mL dan disimpan pada -30°C. Semua proses pemindahan ini dilakukan dalam *laminar airflow* untuk menghindari kontaminasi.

#### Uji saring antibodi IgG CMV

Menggunakan metode *indirect chemiluminescence immunoassay (ChLIA)* otomatis penuh, untuk menentukan secara kualitatif IgG human CMV dengan alat immunoassay Liason® XL 10050 *Chemiluminescence Analyzer* menggunakan Kit reagen **LIAISON®CMV IgG II ([REF] 310745) dari Diasorin**. Kit reagen sebelum digunakan dibiarkan pada suhu kamar minimal 30 menit, sedangkan sampel plasma yang beku dibiarkan mencair pada suhu kamar mencair dan kemudian diputar 3000 RPM selama 10 menit.<sup>17</sup>

Antigen HCMV yang digunakan dilekatkan pada partikel magnetik sebagai fase padat dan antibodi monoklonal tikus diikatkan pada derivat isoluminol membentuk ikatan isoluminol-antibodi konjugat. Pada inkubasi pertama, antibodi IgG CMV pada sampel akan berikatan dengan fase padat. Pada inkubasi kedua, antibodi monoklonal tikus konjugat akan bereaksi dengan IgG CMV sampel yang telah berikatan dengan fase padat. Setelah inkubasi, material yang tidak berikatan akan dibuang melalui proses pencucian. Kemudian ditambahkan reagen starter yang akan menginduksi reaksi pendaran cahaya *Chemiluminescence* yang akan ditangkap oleh *photomultiplier* sebagai *Relative Light Units (RLU)*. Cahaya yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi IgG CMV pada sampel. Hasil negatif apabila titer IgG CMV < 5,0 U/mL dan hasil positif jika titer IgG CMV > 5,0 - 180 U/mL.<sup>17</sup>

#### Isolasi DNA dan qPCR UL54 CMV

Isolasi DNA diekstraksi dari 200µL *whole blood* menggunakan kit isolasi DNA (*Qiagen Blood DNA Isolation Kit*). DNA diekstraksi dari kolom sebesar 100 µL dengan buffer elusi dan kemudian disimpan di dalam *freezer* dengan suhu -80. Jumlah DNA diukur dengan *nano-drop spectrophotometer* (Roche).<sup>18,19,20</sup>

Penentuan DNA CMV melalui deteksi UL 54 CMV dengan *real time qPCR* sesuai dengan metode yang digunakan oleh Ligozzi *et al* (2016). Optimasi qPCR dilakukan telah dilakukan oleh Shelley Walters dan Silvia Lee, kolega di Curtin University. Pemeriksaan *real time PCR UL54* ini juga sudah dilakukan pada penelitian sebelumnya oleh Ibnu Ariyanto tahun 2016 dari Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Kurva Standar menunjukkan nilai sensitivitas 95% dan spesifisitas 95-100%.<sup>18,20</sup>

Primer yang digunakan untuk deteksi UL54 tercantum pada tabel 1. Total reaksi sebanyak 20µL. Setiap reaksi tersebut terdiri dari 5µL DNA, 10µL Universal Master Mix (Applied Bioscience), 0,8 µL (10 µM) primer (IDT) dan 0,6 µL (5µM) probe (IDT). PCR dimulai dari tahap pertama yaitu inkubasi UNG (50°C, 2 menit), aktivasi enzim polimerase (95°C, 10 menit), denaturasi (95°C, 15 detik, 40 siklus), Amplifikasi (60°C, 1 menit, 40 siklus). Hasil dapat dilihat secara *real-time* selama tahap amplifikasi dengan *real time PCR* (Roche light cycler 480 II).<sup>18,20</sup>

Tabel 1. Desain Primer dan Probe UL54 CMV<sup>17</sup>

Primer/ Probe	Sekuen 5'-3'	Posisi Nukleotida
UL54 (F)	ACTTTGCCGATGTA AACGTTTCTTG	79.017– 79.040
UL 54 (R)	CGGGTCATCTACGG GGACAC	79.210– 79.191
Probe	FAM- CTGGAGTTTGAAAA GGT-MGB	79.090– 79.065

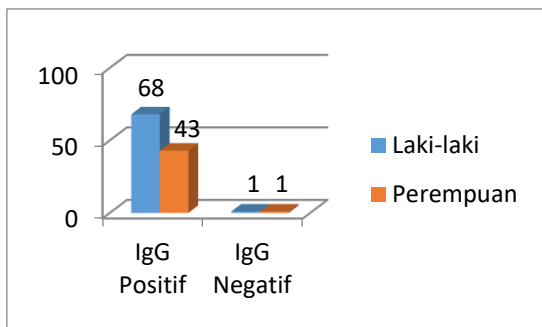
Hasil qPCR untuk UL 54 CMV dinyatakan dalam satuan *Arbitrary Unit (AU)*. Perhitungan untuk standar UL54 CMV berdasarkan amplicon DNA dari lisat CMV, dimana 1 µl DNA diupamakan 10<sup>10</sup> AU, kemudian standard tersebut dilakukan pengenceran 10 kali untuk dibuat konsentrasi 10<sup>9</sup>, 10<sup>8</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>6</sup> AU.<sup>18</sup>

#### Analisis Data

Data hasil penelitian diolah menggunakan uji deskriptif dan uji *Fisher* program SPSS versi 19.0 dari IBM®.

**Hasil**

Subjek pada penelitian ini adalah 113 darah donor dari UTD PMI Provinsi DKI Jakarta yang berasal dari donor laki-laki sebanyak 69 orang (61,1%), dan donor perempuan sebanyak 44 orang (38,9%).



**Gambar 1.** Grafik Pemeriksaan IgG CMV Metode ChLIA Darah Donor

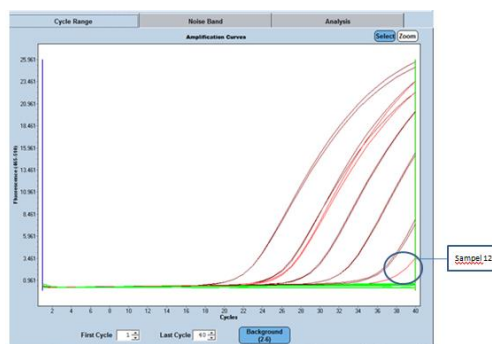
Berdasarkan Gambar 1, dari 113 sampel plasma donor menunjukkan 111 sampel positif IgG CMV (98,23%) terdiri dari donor laki-laki sebanyak 68 orang dan perempuan sebanyak 43 orang dengan rata-rata titer antibodi sebesar 98,3 U/mL. Hanya 2 sampel negatif IgG CMV (1,77%) terdiri dari donor laki-laki sebanyak 1 orang dan perempuan sebanyak 1 orang dimana titer antibodinya <5 U/mL.

Semua sampel yang telah di ekstraksi oleh kit isolasi DNA (Qiagen) kemudian diukur dengan alat spektrofotometer *nano-drop* (Thermo), konsentrasi rata-rata DNA sampel yang telah di ekstraksi adalah 45,3 ng/μl dengan rata-rata kemurnian 1,9. Semua sampel memenuhi syarat untuk dilakukan qPCR UL 54 CMV dengan alat Roche light cycler 480 II.<sup>19</sup> Standar CMV yang digunakan untuk qPCR UL 54 CMV yaitu dengan konsentrasi 10<sup>10</sup>, 10<sup>9</sup>, 10<sup>8</sup>, 10<sup>7</sup>, dan 10<sup>6</sup> AU. Standar dan kontrol tersebut berasal dari penelitian sebelumnya (Ariyanto I, 2016) yaitu dengan stok standar konsentrasi 10<sup>10</sup> AU. Sedangkan kontrol positif berasal dari DNA pasien HIV yang positif DNA CMV dan kontrol negatif berasal dari DNA pasien sehat yang telah diidentifikasi negatif DNA CMV pada penelitian.<sup>19</sup>

**Tabel 2.** Hasil pemeriksaan DNA UL54 CMV pada sampel

Jenis Kelamin	UL 54 CMV		Total
	Positif	Negatif	
Laki-laki	1	68	69
Perempuan	0	44	44
<b>Total</b>	1	112	113
<b>(Persentase)</b>	(0,88%)	(99,12%)	(100%)

Hasil pemeriksaan DNA CMV terhadap 113 sampel darah donor dengan menganalisis gen UL 54 yang menyandi DNA polimerase CMV (tabel 2), didapatkan hasil 112 sampel (99,12%) negatif DNA CMV 1 sampel laki-laki (0,88%) positif DNA CMV mengandung UL 54 CMV 1,38 x 10<sup>5</sup> AU.



**Gambar 2.** Hasil qPCR UL 54 CMV Darah Donor

Gambar 2. menunjukkan kode sampel 128 positif, ditunjukkan dengan terjadi peningkatan kurva amplifikasi mulai siklus ke-36.

**Tabel 3.** Hubungan status IgG CMV dan DNA CMV

Status IgG CMV	UL54 CMV		Total
	Positif	Negatif	
<b>Positif</b>	1	110	111 (98,23%)
<b>Negatif</b>	0	2	2 (1,77%)
<b>Total</b>	1	112	113
<b>(Persentase)</b>	(0,88%)	(99,12%)	(100%)

Hasil analisis data dengan uji Fisher's untuk melihat adanya hubungan antara status IgG CMV dengan adanya DNA CMV, menunjukkan hasil secara statistik tidak bermakna {P(0,982) > 0,05}.

**Pembahasan**

Semua sampel penelitian telah lolos uji saring IMLTD dengan hasil non reaktif terhadap anti-HIV, anti-HCV, HBsAg, dan Sifilis. Alasannya untuk menghindari reaksi silang CMV terhadap HIV, HCV, HBV dan Sifilis. Untuk pemeriksaan antibodi IgM CMV pada penelitian ini tidak dilakukan, karena IgM CMV tidak spesifik menentukan apakah pasien tersebut mengalami infeksi primer atau reaktivasi virus pada infeksi sekunder. IgM CMV akan terbentuk pada infeksi primer ataupun infeksi sekunder. Alasan lain yaitu akan karena akan dikonfirmasi dengan adanya DNA CMV metode qPCR UL 54 CMV.<sup>4,6,22</sup>

IgM CMV akan terbentuk 4 sampai dengan 7 minggu setelah terinfeksi CMV dan 6 minggu kemudian IgM CMV akan menghilang, sementara

IgG CMV akan bertahan di dalam tubuh selama bertahun-tahun, alasan inilah yang membuat penentuan seropositif CMV pada donor ditentukan dengan adanya IgG CMV, karena jika menggunakan IgM di khawatirkan terjadi *false negative* dalam penentuan seropositif CMV. Alasan lain pembentukan IgM CMV bersifat akut dan biasanya akan menyebabkan gejala berupa demam pada donor, pada seleksi donor akan ada pemeriksaan oleh dokter, sehingga donor dengan gejala demam tersebut akan ditolak untuk mendonorkan darahnya karena dianggap beresiko menghasilkan komponen darah yang tidak aman.<sup>13,16,22,34</sup>

Hasil uji saring IgG CMV metode *indirect chemiluminescence immunoassay (ChLIA)* menggunakan alat immunoassay Liason® XL 10050 *Chemiluminescence Analyzer* dengan Kit reagen **LIAISON®CMV IgG II dari Diasorin**, menunjukkan 113 sampel darah donor memiliki prevalensi IgG CMV positif (seropositif) sebesar 98,23%, sedangkan prevalensi IgG CMV negatif (seronegatif CMV) sebesar 1,77%. Hasil penelitian ini menunjukkan UTD PMI Provinsi DKI Jakarta memiliki prevalensi IgG CMV yang tinggi. Penelitian Lisyani BS<sup>33</sup> di Indonesia, prevalensi infeksi CMV pada tahun 2004 mencapai 87,8%. Prevalensi seropositif CMV tinggi lainnya, pada penelitian Eivazi-Ziaei J et al<sup>4</sup> di Iran, menunjukkan 98,5% dari 200 donor positif antibodi IgG CMV. Penelitian lain yang dilakukan Mojgan et al<sup>8</sup> melakukan studi meta-analisis seroprevalensi CMV dari tahun 1992 sampai 2103 di Iran melalui review artikel menunjukkan hasil rata-rata 92% donor merupakan seropositif antibodi IgG CMV. Sama halnya penelitian yang dilakukan Njeru DG et al<sup>7</sup> pada tahun 2009 yang dilakukan di Nairobi, menunjukkan donor dengan seropositif IgG CMV sebesar 97%.

Berdasarkan hasil penelitian Matos et al<sup>22</sup> (2011) menyatakan tidak hubungan antara jenis kelamin donor dengan seroprevalensi CMV. Lain halnya dengan penelitian yang dilakukan Cannon et al<sup>23</sup> (2010) di Amerika Serikat dan Gargauri et al<sup>24</sup> (2000) di Tunisia yang menyatakan perempuan memiliki tingkat seroprevalensi CMV yang tinggi dibandingkan laki-laki. Hasil penelitian Akinbami et al<sup>25</sup> (2011) menyatakan masyarakat dengan tingkat sosial-ekonomi yang tinggi memiliki seroprevalensi CMV yang rendah. Pernyataan lain dari penelitian Njeru DG et al<sup>7</sup>, menurut data statistik menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara perbedaan usia, status sosial-ekonomi, kebiasaan seksual terhadap tingkat prevalensi antibodi CMV.

Beberapa daerah dengan seroprevalensi CMV yang tinggi antara lain Amerika Selatan, Afrika dan Asia, sedangkan daerah dengan seroprevalensi

yang rendah yaitu negara-negara di Eropa Barat dan Amerika Serikat.<sup>4,23</sup> Infeksi CMV ini didapatkan pada saat janin, bayi, anak-anak, remaja ataupun dewasa dan juga orang yang lahir pada tingkat sosial – ekonomi yang rendah lebih rentan terinfeksi CMV.<sup>4,6</sup>

Berdasarkan standar yang ditetapkan WHO, jumlah kebutuhan minimal darah di Indonesia sekitar 5,1 juta kantong darah setiap tahunnya, sedangkan produksi darah dan komponennya sebanyak 4,6 juta kantong dari 3,05 juta donasi. Dari data tersebut Indonesia masih kekurangan jumlah donasi darah secara nasional sekitar 500 ribu kantong darah per tahun, artinya kebutuhan darah Indonesia secara nasional terpenuhi baru sekitar 91% dari target 2% jumlah penduduk.<sup>25,37</sup> Kebutuhan kantong darah semakin tidak dapat dipenuhi, apabila semakin banyak darah donor dengan seropositif CMV, maka akan banyak darah yang terbuang, karena sangat sedikit sekali darah dengan seronegatif CMV. Salah satu strategi yang paling efektif untuk mencegah penyebaran CMV melalui transfusi darah yaitu dengan melakukan *leukodepleted* pada komponen darah.<sup>4,8,11,12,13</sup>

UTD PMI Provinsi DKI Jakarta sudah memberikan komponen darah PRC *leukodepleted* yang terbanyak kepada pasien Thallasemia sesuai permintaan dan belum dilakukan secara rutin untuk seluruh produk darah. Pada tahun 2015, penggunaan PRC *leukodepleted* sebanyak 5.062 kantong dengan tujuan penggunaan untuk mencegah reaksi transfusi seperti FNHTR, alergi dan aloimunisasi HLA.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini digunakan metode *real time qPCR* oleh Ligozzi et al (2016), untuk mendeteksi DNA CMV UL 54 merupakan bagian *conserved* pada genom CMV yang aktif pada saat infeksi memasuki tahap akhir replikasi virus. Pada umumnya infeksi CMV bersifat laten, sehingga reaktivasi CMV di deteksi dengan keberadaan DNA CMV pada sampel.<sup>15,19</sup> Beberapa penelitian yang menggunakan target UL 54 CMV untuk mengevaluasi adanya CMV, antara lain Zweyberg-Wirgart et al (1998), Wienberg et al (1998), Sanchez-Storch (2002) dan van Doornum et al (2003).<sup>28</sup> Keterbatasan dalam penelitian ini adalah menggunakan metode *in-house qPCR* UL 54 CMV dengan kemampuan deteksi CMV yaitu pada standar minimal 10<sup>6</sup> AU, sehingga hasil hanya ditentukan ada atau tidaknya DNA CMV.<sup>18</sup>

Dari 113 sampel didapatkan hasil 112 sampel (99,12%) negatif DNA CMV yang terdiri dari 68 donor laki-laki dan 44 donor perempuan, serta 1 sampel (0,88%) positif mengandung DNA CMV dengan UL 54 CMV sebesar 1,38 x 10<sup>5</sup> AU. Konsentrasi UL 54 CMV ini lebih rendah dari standar minimal 10<sup>6</sup>, dikarenakan jumlah DNA



virus CMV yang rendah, mengakibatkan hanya menghasilkan peningkatan kurva yang kecil, tetapi positif mengandung DNA CMV. Sehingga metode qPCR yang digunakan masih kurang sensitif untuk mendeteksi DNA CMV dalam sampel yang jumlahnya kurang dari  $10^6$  AU.

Lain hal nya pada penelitian yang dilakukan Breda G et al<sup>38</sup> (2013), melakukan qPCR untuk mendeteksi UL 123 CMV menggunakan kit komersial dari Nanogen Q-CMV Real Time Complete Kit (Nanogen Advanced Diagnostics, Torino, Italy) memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 71%, dengan limit deteksi (cut off ) jumlah virus sebesar  $1067.5$  copies/ml atau  $3.03 \log_{10}/ml$ . Metode qPCR ini sangat baik untuk menentukan jumlah DNA CMV sampai batas minimum  $10^3$  copies /mL.<sup>38</sup>

Donor yang telah diseleksi dalam keadaan sehat dan tidak menunjukkan gejala terinfeksi CMV (asimtomatik). Pada infeksi primer dengan masa inkubasi 4-8 minggu (fase viremia), dimana CMV bereplikasi dan menginfeksi sel lainnya seperti sel epitelial, sel endothelial, dan sel mononuklear lainnya. Adanya CMV pada infeksi primer ini akan menginduksi respon sel NK dan sistem pertahanan tubuh humoral yaitu peningkatan jumlah  $CD4^+$  (sel T-helper) yang membantu sel limfosit B melalui sel T-helper 2 dan IL-4 sehingga menghasilkan antibodi untuk proses netralisasi, dan juga peningkatan jumlah  $CD8^+$  (sel T-sitotoksik) dengan bantuan T-helper 1. Semua mekanisme inilah yang mengontrol replikasi virus CMV pada infeksi primer untuk masuk ke fase laten dalam host.<sup>28,29</sup>

Infeksi CMV pada donor bersifat laten dimana genom virus CMV berada pada sel progenitor hemopoetik ( $CD34^+$ ), yang akan diturunkan ke seri myeloid (monosit dan makrofag) yang merupakan tempat potensial fase laten secara in vivo dan masih dapat bertransmisi melalui darah ataupun produk darah.<sup>7,8,30</sup>

Respon imun tidak selalu dapat mengeliminasi CMV, karena CMV memiliki sifat laten bersembunyi dalam monosit setelah infeksi primer pada darah donor, dan jika diberikan pada pasien *immunocompromised* atau penurunan sistem kekebalan tubuh seperti pada wanita hamil, transfusi intra-uterus pada bayi prematur, transfusi pasien defisiensi sistem imun, transfusi pada pasien kelainan darah, pasien yang akan melakukan transplantasi autologus atau alogenik hemopoetik stem sel dan pasien transplantasi organ, maka virus CMV akan mengalami reaktivasi sehingga dapat menyebabkan kematian.<sup>6,13,31</sup>

Beberapa alasan uji saring antibodi CMV pada darah donor tidak dilakukan di Indonesia , karena

tingginya prevalensi seropositif CMV pada donor dan resipien (>90%), rendahnya risiko darah dengan seropositif CMV jika diberikan ke resipien yang immunokompeten dan adanya cara leukodepleksi yang efektif untuk menghilangkan sel yang terinfeksi CMV.<sup>29</sup> Penggunaan komponen darah *leukodepleted* menunjukkan penurunan angka penularan infeksi CMV yang sama seperti penggunaan produk darah seronegatif CMV.<sup>29,32</sup>

Pada kasus lain untuk komponen granulosit dan limfosit konsentrat tidak bisa dilakukan *leukodepleted*, sehingga harus diberikan dari donor dengan seronegatif CMV dan harus dilakukan uji konfirmasi tidak adanya DNA CMV pada produk darah tersebut. Dalam konteks ini dapat diasumsikan penggunaan produk darah dengan IgG CMV positif dan DNA CMV negatif secara umum tidak memberikan resiko infeksi CMV.<sup>29</sup>

Untuk menghindari resiko penyebaran CMV melalui transfusi darah ini ada beberapa metode diantaranya melalui proses degliserasi PRC beku dan yang paling efektif adalah penghilangan leukosit yang dapat dilakukan dengan metode pencucian PRC dengan salin, metode sentrifugasi dan penghilangan *buffy coat*. Yang paling efektif adalah leukodepleksi metode filtrasi, karena merupakan standar yang dilakukan di bank darah dan efisien menghilangkan leukosit hingga 99,99%, biaya lebih murah, praktis dan masa hidup komponen darah lebih panjang.<sup>4,11,13,28</sup>

## Kesimpulan dan Saran

### Kesimpulan

1. Prevalensi IgG CMV pada donor di UTD PMI Provinsi DKI Jakarta dari 113 donor, menunjukkan IgG CMV positif (seropositif) adalah 111 sampel (98,23%) dan IgG CMV negatif (seronegatif CMV) adalah 2 sampel (1,77%).
2. Prevalensi DNA CMV pada donor di UTD PMI Provinsi DKI Jakarta dari 113 sampel, menunjukkan 1 sampel (0,88%) positif DNA CMV dan 112 sampel (99,12%) negatif DNA CMV.
3. Titer IgG CMV tidak berpengaruh terhadap adanya DNA CMV pada sampel darah donor.

### Saran

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memeriksa IgM CMV dan qPCR target amplifikasi gen *immediate early* atau *conserve* pada genom CMV lainnya pada donor menggunakan komersial kit yang lebih sensitif dan spesifik untuk penentuan deteksi DNA CMV.

2. Untuk meningkatkan keamanan komponen darah dari penyebaran infeksi CMV melalui transfusi darah, sebaiknya dilakukan proses *leukodepleted* terhadap semua komponen darah secara rutin.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Pusat Pengembangan Sumber Daya Manusia Kemenkes RI, UTD PMI DKI Jakarta dan Kota Bekasi, PRVKP RSCM-FKUI, serta PT. Diasorin dan Prof. Patricia dari Curtin University Australia.

### Kontribusi Penulis

GN bertanggung jawab membuat konsep artikel, membuat isi artikel (pendahuluan, metode, dll), mengumpulkan data dan analisis data. NKR dan BB bertanggung jawab dalam analisis data, membantu dalam interpretasi hasil analisis untuk pembahasan serta membantu menyesuaikan format tulisan dengan format jurnal. YSMS bertanggung jawab dalam pengadaan reagen penelitian serta interpretasi hasil penelitian.

### Daftar Pustaka

1. Abdelrazik AM, Ahmed GME. Priority needs and wisdom strategy for blood transfusion safety in developing low-resource countries. *Transci*.2016;54:147-9
2. WHO. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations.[Internet].2010 [tanggal akses 2 juli 2016], didapat dari: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf>
3. Rampengan NH. Diagnosis Infeksitomegalovirus Pada Bayi Dan Anak. *JBM*.2015;7(3): 137-143
4. Eivazi-Ziaei J, Movassaghpour A, Asgharzadeh M, Dastgiri S. Seroprevalence of cytomegalovirus in blood donors in the northwest of Iran. *J Analyt Res Clin Med* 2013; 1(2): 96-100.
5. Knipe DM, Howley PM, Cohen JL, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA *et al.* *Fields virology*.6<sup>th</sup> Edition.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2013; 2 :1960-2010
6. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The Pathogenesis of Human Cytomegalovirus. *J Pathol*.2015;235:288-97
7. Njeru D.G, Mwanda W.O, Kitonyi G.W, Njagi E. C. Prevalence Of Cytomegalovirus Antibodies In Blood Donors At The National Blood Transfusion Centre, Nairobi.EAMJ.2009; 86:S58-61
8. Shaiegan M, Rasouli M, Zadsar M, Zolfaghari S. Meta-analysis of Cytomegalovirus seroprevalence in volunteer blood donors and healthy subjects in Iran from 1992 to 2013. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(7):627-34.
9. Gugun AM. Prevalensi Seropositif IgM/IgG Cytomegalovirus pada Populasi Wanita Pra-nikah dengan Riwayat Konsumsi Makan Lesehan. *Mutiara Medika*.2012;12(2):124-131
10. American Associated Blood Banking. Technical Manual.18<sup>th</sup> ed. United State: AABB;2014:97-104
11. Kumar H, Gupta PK, Mishra DK, Jaiprakash M. Leucodepletion and Blood Product. *MJAFI*.2006;62(2):174-177
12. Ziemann M, Hennig H. Prevention of transfusion transmitted Cytomegalovirus infection: which is the optimal strategy?.*Transfus Med Hemother*.2014;41:40-44.
13. Qu L, Tran M H. Cytomegalovirus and Transfusion Medicine. *Blood Buletin*. 2007;9(1):1-2
14. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, M Giancarlo *et al.* Leucoreduction of blood komponen an effective way to increase blood safety?.*BloodTransfus*. 2016;14:214-27
15. Pusat data dan informasi kemenkes RI. Situasi donor darah di Indonesia. *Bulletin data dan informasi kesehatan Kementerian Kesehatan RI*. 2014.1-14
16. UTD PMI Provinsi DKI Jakarta. Laporan Penggunaan PRC leukodepleted Tahun 2015.Jakarta:UTD PMI DKI Jakarta;2015
17. Kit Insert LIAISON®CMV IgG II ([REF] 310745).Diasorin [Internet].2012 [tanggal akses 18 September 2016], didapat dari : <http://www.diasorin.com/en/liaisonr-cmv-igg-ii>
18. Ariyanto IA. Peran Infeksi CMV Terhadap Profil sel Limfosit T dan sel Natural Killer pada Pasien HIV Yang Memulai ART di Jakarta [Tesis]. Jakarta: Ilmu Biomedik FKUI; 2016:47-9
19. Kit Insert QIAamp® DNA Mini and Blood Mini Handbook.Third edition.Qiagen [Internet].2012. [tanggal akses 18 September 2016], didapat dari : [https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/1379318/mod\\_resource/content/0/QIAamp\\_DNA\\_Mini\\_Blood.pd](https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/1379318/mod_resource/content/0/QIAamp_DNA_Mini_Blood.pd)
20. Ligozzi M, PoggiM, Saletti M, Gibellini D. Development of a real-time quantitative polymerase chain reaction assay for the detection of congenital human cytomegalovirus infection in urine samples. *Mol Cell Probes*.2015;30(1):50-2
21. Ross S.A, Zovak Z, Pati S, Boppana S.B. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. *Infect Disord Drug Tragets*. 2011;11(5):466-74
22. de Matos SB, Meyer R, Lima FW. Seroprevalence and serum profile of cytomegalovirus infection among patients with hematologic disorders in Bahia State, Brazil. *J Med Virol* 2011; 83(2): 298-304.
23. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20(4): 202-13.
24. Gargouri J, Elleuch H, Karray H, Rekik H, Hammami A. Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in the Sfax region (value in

- blood transfusion). *Tunis Med.* 2000; 78(8-9): 512-7.
25. Akinbami AA, Rabiou KA, Adewunmi AA, Wright KO, Dosunmu AO, Adeyemo TA *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies amongst normal pregnant women in Nigeria. *Int J Womens Health.*2013;3:423–428.
  26. Kemenkes RI. Ketersediaan darah ditentukan partisipasi masyarakat menjadi donor .[Internet].2016.[tanggal akses 6 Juni 2017], didapat dari :<http://www.depkes.go.id/article/print/16060300001/ketersediaan-darah-ditentukan-partisipasi-masyarakat-menjadi-donor.html>
  27. Habbal W, Monem F, Gartner BC. Comparative evaluation of published cytomegalovirus primers for rapid real-time PCR: which are the most sensitive?. *J Clin Microbiol.*2009;(58):878–83
  28. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion.* 2007;47:1972-83.
  29. Wills MR, Poole E, Lau B, Krishna B, Sinclair JH. MINI REVIEW.The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies?. *Cell Mol Immunol.*2015;12:128–38
  30. Blut A. Human Cytomegalovirus (HCMV)-Revised\*. *Tranfus Med Hemother.* 2010;37:365-75
  31. Poole E, Wills M, Sinclair J. *Review Article.* Human Cytomegalovirus Latency: Targeting Differences in the Latently Infected Cell with a View to Clearing Latent Infection. Hindawi Publishing Corporation. *ScientificWorldJournal.* 2014:1-10
  32. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine.* Elsevier Health Sciences; 2015.
  33. Lisyani Bs. Kewaspadaan Terhadap Infeksi *Cytomegalovirus* Serta Kegunaan Deteksi Secara Laboratorik. Pidato Pengukuhan Guru Besar Universitas Dipenogoro. 2007
  34. Cervia JS, Wenz B, Ortolano GA. Leukocyte Reduction's Role in the Attenuation of Infection Risks among Transfusion Recipients. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1008-13.
  35. Sakiani S, Koh C, Heller T. Understanding the Presence of False-Positive Antibodies in Acute Hepatitis. *JID.* 2014;210:1886–9.
  36. Zhang S, Zhou YH, Li L, Hu Y. Monitoring human cytomegalovirus infection with nested PCR: comparison of positive rates in plasma and leukocytes and with quantitative PCR. *Virology.*2010;7:73
  37. WHO. Global database on blood safety [Internet].2014. .[tanggal akses 6 Juni 2017], didapat dari :[http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/html](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/html).
  38. Breda G, Almeida B, Carstensen S, Bonfim CM, Nogueira MB, Vidal LD *et al.* Human cytomegalovirus detection by real-time PCR and pp65-antigen test in hematopoietic stem cell transplant recipients: a challenge in low and middle-income countries. *Pathogens and Global Health.*2013;107(6):312-319