

Peningkatan Risiko Mikrosefali akibat Infeksi Virus Zika pada Kehamilan

Ety Apriliana¹, Aminah Zahra²

¹Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Virus zika telah menjadi penyebab penyakit kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia sejak ditetapkan oleh World Health Organization (WHO) sebagai *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* pada 1 Februari 2016. Penyebaran penyakit terus meluas ke berbagai negara dengan vektor terbanyak *Aedes aegypti*. Di Indonesia telah ditemukan lima kasus virus zika. Manifestasi klinis yang muncul akibat penyakit yang disebabkan oleh virus zika yaitu ruam makulopapular disertai gatal, demam, konjungtivitis tidak purulen, poliartralgia, dan pembengkakan di sekitar persendian. Gejala yang tidak khas seperti nyeri otot, nyeri retro orbita, muntah, dan hipertrofi kelenjar limfe juga bisa ditemukan. Beberapa studi menyatakan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan risiko janin lahir dengan mikrosefali dan infeksi virus zika pada ibu hamil. Mikrosefali adalah temuan kepala bayi lebih kecil dari yang diharapkan pada bayi dengan jenis kelamin dan usia yang sama. Di Brazil, antara tahun 2015 dan pertengahan 2016 ditemukan peningkatan prevalensi kelahiran neonatus dengan mikrosefali. Hal tersebut dikaitkan dengan wabah infeksi virus zika di Brazil. Hasil studi menyatakan bahwa pada mikroskop elektron tampak struktur yang menunjukkan terjadinya replikasi virus di otak janin, serta ditemukan virus zika dalam cairan ketuban janin yang menderita mikrosefali.

Kata kunci: kehamilan, mikrosefali, virus zika, kehamilan

The Increase of Microcephaly Risk Factor due to Zika Virus Infection during Pregnancy

Abstract

Zika virus has been the cause of the emergency of public health disease that is disturbing world, since being declared by World Health Organization (WHO) as a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) on February 1st 2016. This disease spreads wider continuously to other countries with *Aedes aegypti* as the most common vector. There were five cases of zika virus that had been found in Indonesia. The clinical manifestations that arise due to the disease are maculopapular rash with itching, fever, no purulent conjunctivitis, poliartalgia, and swelling around the joints. Atypical symptoms, such as muscle pain, retro-orbital pain, vomiting, and hypertrophy of lymph nodes could be found also. Some studies suggest that there is a relationship between increased risk of the fetus that was born with microcephaly and zika virus infection in pregnant women. Microcephaly is a finding of the baby's head that is smaller than expected in infants of the same sex and similar age. In Brazil between 2015 and mid-2016, it was found an increased prevalence of neonates that were born with microcephaly. It is associated with an outbreak of zika virus infection in Brazil. The study suggests that in electron microscope, it was seen the structure that showed viral replication in the fetal brain and they found the virus in amniotic fluid of fetus that were suffered from microcephaly.

Keywords: pregnancy, microcephaly, zika virus

Korespondensi: Aminah Zahra, alamat Perum BKP Blok R No. 72-73 Kemiling Bandar Lampung 35153, HP 089631028955, email zahraaminah67@gmail.com

Pendahuluan

Virus zika merupakan *Arthropod Borne Virus* (arbovirus) yang berasal dari famili flaviviridae, genus flavivirus dengan vektor nyamuk *Aedes aegypti*.^{1,2,3} Virus zika ditemukan pertama kali berada di tubuh monyet pada tahun 1947, di Hutan Zika, Uganda. Lalu ditemukan pada manusia pada tahun 1952. Penyebaran virus zika terjadi lintas negara, hingga pada 1 Februari 2016, World Health Organization (WHO) telah menetapkan bahwa penularan penyakit yang disebabkan oleh virus zika di dunia adalah kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia

atau disebut *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)*. Beberapa negara seperti Brazil, Colombia, Cape Verde, El Salvador, Honduras, Martinique, Panama, dan Suriname diberi status kejadian luar biasa (KLB).^{2,3} Indonesia yang merupakan negara di wilayah tropis dan endemis demam berdarah dengue (DBD) berisiko tinggi terkena penyebaran virus zika. Hingga saat ini telah dilaporkan kasus di berbagai negara, termasuk negara-negara di Asia Tenggara. Lembaga eijkman telah mencatat, dari tahun 1981 hingga 2016 terdapat lima kasus virus zika ditemukan di Indonesia.^{2,3}

Infeksi virus zika merupakan self limiting disease karena akan sembuh sendiri dalam waktu dua hingga tujuh hari. Manifestasi klinis yang timbul pada seseorang yang terinfeksi virus zika mirip dengan penyakit DBD, yaitu demam, sakit kepala, ruam, radang pada bagian mata, nyeri pada otot, serta nyeri pada persendian.^{2,4} Namun terdapat laporan terbaru dari Departemen Kesehatan Brazil menunjukkan hubungan yang mungkin antara infeksi virus zika dalam kehamilan dan malformasi pada janin karena telah ditemukan meningkatnya kasus mikrosefali pada sekitar 20 bayi yang baru lahir di wilayah Timur Laut Brazil.⁴

Isi

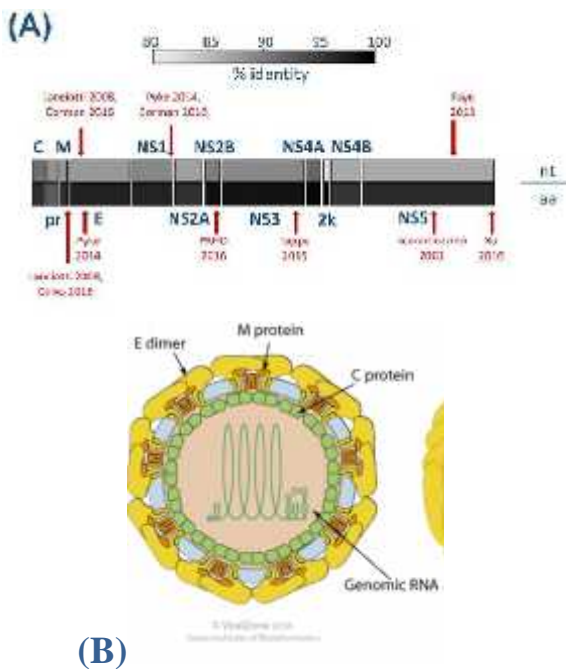
Virus zika adalah virus yang memiliki selubung, berbentuk ikosahedral tidak bersegmen dan berantai tunggal (*ribonucleic acid/RNA*).⁶ Seperti yang terlihat pada gambar 1, struktur virus zika mengikuti flavivirus lainnya. Virus ini berisi nukleokapsid dengan diameter kira-kira 25-30 nm, dikelilingi oleh membran host yang berasal dari lapisan lemak yang mengandung protein envelope E dan M. Virionnya berdiameter sekitar 40 nm dengan proyeksi permukaan yang berukuran sekitar 5-10nm.⁷ Virus zika memiliki masa inkubasi sekitar 10 hari.⁶

Sekitar 80% infeksi oleh virus zika bersifat asimtomatik. Jika bergejala, maka kondisi seseorang yang terinfeksi virus zika disebut *dengue-like syndrome* atau sindroma mirip *dengue* karena menyerupai infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue*. Kriteria klinis untuk diagnosis penyakit yang disebabkan oleh virus zika ini adalah ruam pruritus makulopapular ditambah minimal dua dari: diikuti demam (biasanya subfebris selama 1-2 hari), konjungtivitis tidak purulen, poliartalgia, dan pembengkakan di sekitar persendian. Tanda lain yang mungkin muncul yaitu nyeri otot, nyeri retro orbita, muntah, dan hipertrofi kelenjar limfe. Virus zika juga dapat mengenai sistem saraf pusat.⁵

Transmisi penyakit yang disebabkan oleh virus zika mulanya terjadi dalam siklus yang melibatkan nyamuk dan kera. Manusia berada di luar dari siklus. Seiring berjalannya waktu, telah banyak manusia yang terinfeksi virus zika. Siklus transmisi dominan berubah menjadi nyamuk dan manusia dengan vektor terbanyak *Aedes aegypti*.⁹ Ada beberapa nyamuk genus *Aedes* yang juga terlibat dalam transmisi virus zika ini. Vektor lain tersebut adalah *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteneus*, *Aedes furcifer*, *Aedes hensili*, *Aedes luteocephalus*, dan *Aedes vittatus*.⁶ Penyebaran virus juga bisa terjadi dari ibu ke anaknya melalui transplasental maupun kontaminasi saat melahirkan. Ada beberapa yang menyebutkan bahwa berhubungan seksual dengan seseorang yang terinfeksi virus zika juga dapat menjadi media penularan virus tersebut.⁸

Mikrosefali dapat didefinisikan sebagai suatu temuan klinis, hasil pengukuran lingk kepala bagian oksipital hingga frontal menjadi lebih dari dua standar deviasi (SD) di bawah rata-rata untuk jenis kelamin dan di usianya. Pada pasien mikrosefali dapat terjadi tanpa atau kombinasi dengan kelainan lain, namun sekitar 90% dari kasus yang terkait dengan kecacatan intelektual karena diketahui bahwa otak secara proporsional berukuran lebih kecil. Penyebab mikrosefali antara lain faktor genetik atau lingkungan selama kehamilan yang memengaruhi perkembangan otak janin, infeksi virus prenatal, ibu mengonsumsi alkohol, serta terkadang memiliki keterkaitan dengan hipertensi.^{1,5}

Di Brazil antara tahun 2015 dan pertengahan 2016 terjadi peningkatan prevalensi kelahiran neonatus dengan

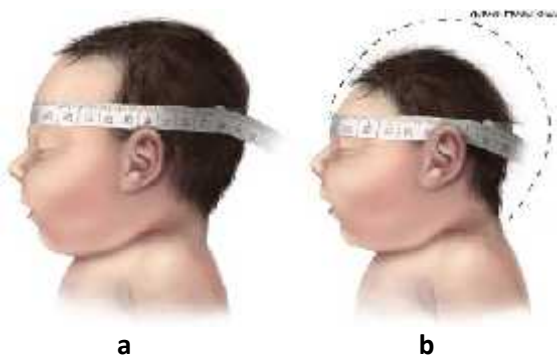


Gambar 1. Struktur Genom (A) dan Morfologi (B) Virus Zika^{7,8}

mikrosefali serta bentuk malformasi sistem saraf pusat lainnya. Hal ini dikaitkan dengan infeksi virus zika yang menjadi wabah di Brazil dan Polinesia Perancis, beberapa laporan pun menunjukkan hubungan antara keduanya.^{9,12}

Patogenesis virus zika pada manusia bermula pada kulit lokasi inokulasi yang menjadi tempat replikasi virus pertama, bersama dengan fibroblast primer manusia. Epikeratinosit dermal dan sel dendritik yang belum matang menunjukkan permissif terhadap infeksi dan replikasi virus zika. Lalu dari kulit, virus ini menyebar ke kelenjar getah bening yang kemudian berlanjut menjadi viremia. Virus zika ini terdeteksi di dalam darah 10 hari setelah infeksi atau 3-5 hari setelah timbulnya gejala. Pada ibu hamil, virus zika mampu menembus plasenta. Virus ini menginfeksi dan bereplikasi pada sel primer manusia yang menurut penelitian telah terisolasi pada pertengahan dan akhir plasenta juga pada villi sitotrofoblas pada trimester pertama. Virus zika mampu menginfeksi hingga ke *neural progenitor cell* pada janin, sehingga mampu menjadi penyebab timbulnya kelainan kongenital.⁸

Mikrosefali merupakan kondisi seumur hidup, dimana kepala bayi lebih kecil dari yang diharapkan pada bayi dengan jenis kelamin dan usia yang sama.¹⁴ Tidak ada obat ataupun pengobatan standar yang diketahui untuk menyembuhkan mikrosefali.^{10,11}



Gambar 2. Perbandingan Kepala Normal (a) dan Mikrosefali (b)¹⁴

Bayi dengan mikrosefali dapat didiagnosis selama kehamilan atau setelah bayi lahir. Selama kehamilan, mikrosefali dapat didiagnosis dengan ultrasonografi (USG). Pemeriksaan ini bisa dilakukan pada akhir trimester kedua atau awal trimester ketiga. Penelitian yang dilakukan oleh Hollander *et al.* menggunakan USG sebagai media diagnosis

mikrosefali pada saat prenatal dilakukan dengan mengukur lingkaran kepala dan lingkaran perut fetus. Dikatakan kecil apabila lingkaran perut fetus kurang dari 5 persentil kurva referensi, sedangkan untuk lingkaran kepala dikatakan kecil ketika kurang dari -3 SD.¹⁴ Setelah lahir, untuk mendiagnosis mikrosefali adalah dengan pengukuran lingkaran kepala bayi oleh penyedia layanan kesehatan selama pemeriksaan fisik. Kemudian dibandingkan hasil pengukuran dengan standar penduduk menurut jenis kelamin dan usia.^{10,11}

Beberapa penelitian telah memperkuat dugaan hubungan antara risiko janin lahir dengan mikrosefali dan infeksi virus zika pada ibu selama kehamilan. Pada 12 Februari 2016, Kementerian Kesehatan Brazil melaporkan 462 kasus yang dikonfirmasi mikrosefali atau terjadi perubahan lain pada sistem saraf pusat. Lalu Brazil mengonfirmasi 41 kasus mikrosefali berhubungan dengan bukti infeksi virus zika, baik pada ibu maupun pada bayi.¹² Sementara di tahun yang sama, pada tanggal 22 September United State Zika Pregnancy Registry (USZPR) melaporkan dari 442 kelahiran bayi, 26 di antaranya mengalami mikrosefali dengan ibu yang dikonfirmasi memiliki gejala infeksi virus zika.¹⁷ Selain itu, di Columbia pada tahun 2016 tercatat bahwa dari 476 bayi dengan kongenital mikrosefali, 147 di antaranya terbukti berhubungan dengan infeksi virus zika.¹⁸

Sebuah studi juga memberikan dukungan statistik yang kuat untuk kecurigaan hubungan virus zika dan mikrosefali, studi tersebut memperkirakan bahwa risiko mikrosefali meningkat sekitar 1% saat ibu terinfeksi virus zika selama trimester pertama kehamilan.¹

Beberapa studi menemukan pembuktian yang berbeda-beda. Sebuah studi menunjukkan cedera otak janin yang parah terkait dengan transmisi secara vertikal infeksi yang disebabkan oleh virus zika. Temuan terbaru juga telah membuktikan keberadaan virus zika dalam cairan ketuban dari dua janin yang menderita mikrosefali, sehingga hasil temuan tersebut konsisten memperkuat bahwa terjadi transmisi virus intrauterin.^{19,16} Efek teratogenik flavivirus disampaikan oleh peneliti bahwa target utamanya adalah otak dan mata dan temuan membuktikan bahwa tidak ada perubahan patologis terdeteksi pada setiap organ janin lainnya, kecuali otak.^{13,21}

Sebuah studi menemukan hubungan kuat antara infeksi virus zika dan anomali otak janin yang dibuktikan oleh temuan pada mikroskop elektron. Pada otak janin tampak partikel padat pada retikulum endoplasma yang rusak. Tampak pula struktur berkelompok terbungkus oleh interior yang terang, menyerupai sisa-sisa kompleks replikasi yang merupakan ciri khas dari flavivirus. Temuan tersebut menunjukkan terjadinya replikasi virus di otak janin.^{4,12,22,23}

Ringkasan

Virus zika adalah arbovirus dari famili flaviviridae dan genus flavivirus. Dahulu siklus transmisi virus hanya terkait kera dan nyamuk. Kini dominasi siklus transmisi penyakit yang disebabkan oleh virus zika berubah menjadi nyamuk dan manusia dengan vektor terbanyak *Aedes aegypti*.

World Health Organization (WHO) telah menetapkan bahwa penularan penyakit yang disebabkan oleh virus zika di dunia adalah *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC). Penyebaran virus zika terus meluas hingga ke Asia Tenggara, terdapat lima kasus virus zika ditemukan di Indonesia (1981 s.d. 2016).

Terdapat kriteria klinis untuk mendiagnosis penyakit yang disebabkan oleh virus zika yaitu ruam pruritus makulopapular ditambah minimal dua (demam, konjungtivitis tidak purulen, poliartalgia, dan pembengkakan di sekitar persendian). Gejala yang muncul dapat berupa nyeri otot, nyeri retro orbita, muntah, dan hipertrofi kelenjar limfe.

Beberapa studi menyatakan bahwa terdapat hubungan antara infeksi virus zika pada ibu hamil dan peningkatan risiko janin lahir dengan mikrosefali. Risiko mikrosefali meningkat sekitar 1% saat ibu terinfeksi virus zika selama trimester pertama kehamilan. Seorang bayi bisa dikatakan mikrosefali ketika hasil pengukuran lingkaran kepala bagian oksipital hingga frontal menjadi lebih dari dua standar deviasi (SD) di bawah rata-rata untuk jenis kelamin dan di usianya.

Terjadi peningkatan prevalensi kelahiran neonatus dengan mikrosefali di Brazil antara tahun 2015 dan pertengahan 2016. Hal tersebut terkait dengan infeksi virus zika yang menjadi wabah di Brazil dan Polinesia Perancis.

Temuan beberapa studi juga menunjukkan hubungan virus zika dan mikrosefali: ditemukan virus zika dalam cairan

ketuban janin yang menderita mikrosefali, terdapat perubahan patologis pada otak yang merupakan target utama virus zika, terlihat menggunakan mikroskop elektron pada otak janin partikel padat pada retikulum endoplasma yang rusak, tampak pula struktur berkelompok dikelilingi interior terang menyerupai sisa-sisa kompleks replikasi (ciri khas dari flavivirus yang menunjukkan terjadinya replikasi virus di otak janin).

Simpulan

Berbagai studi dengan temuan yang beragam menunjukkan bahwa infeksi virus zika pada kehamilan meningkatkan risiko bayi lahir dengan mikrosefali.

Daftar Pustaka

1. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. *Lancet*. 2016;387(10033):2125–2132.
2. Yuningsih R. Mewaspada ancaman virus zika di Indonesia. Pusat Penelitian Badan Keahlian DPR RI [internet]. 2016 [disitasi tanggal 27 November 2016];VIII(3):9-12. Tersedia dari: http://berkas.dpr.go.id/puslit/files/info_singkat/Info%20Singkat-VIII-3-I-P3DI-Februari-2016-82.pdf
3. Prastika S. Mewaspada virus zika dan virus ganas lainnya pada wanita. Jakarta: Banana Books; 2016.
4. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian virus zika. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
5. Michael AJ, Luis MTR, Jennita R, Suzanne MG, Susan LH, Mlakar J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [disitasi tanggal 27 November 2016]; 374(1):1-3. Tersedia dari: <http://www.nejm.org/doiabs/10.1056/NEJMoa1600651> \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862926> \n<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+nd+journal#0>
6. Adrianes MB, Sulaeman JE, Gumilar DE. Infeksi virus zika dalam kehamilan [internet]. Jakarta: Himpunan Kedokteran Feto-Maternal Indonesia; 2015 [disitasi tanggal 28 November 2016]. Tersedia dari: <http://www.hkfmindonesia.org/wp-content/uploads/2016/03/PDF-A-Infeksi-Virus->

- Zika-Dalam-Kehamilan-rev-PR.pdf
7. SIB Swiss Institute of Bioinformatics. Flaviviridae [Internet]. Switzerland: Swiss Institute of Bioinformatics; 2015 [disitasi tanggal 26 November 2016]. Tersedia dari: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/43.html. Barzon L, Trevisan M, Sinigaglia A, Lavezzo E, Palù G. Zika virus: From pathogenesis to disease control. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(18):1–17.
 9. De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fugaça CA, Dóris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Brazilian J Infect Dis.* 2016;20(3):282–89.
 10. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DD, Denise PC, Pessoa A, et al. Possible association between zika virus infection and microcephaly-Brazil. *MMWR Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2016; 65:59–62.
 11. Krishna A. Infeksi Virus: Informasi Kesehatan Masyarakat. Jakarta: Informasi Medika; 2016.
 12. Melo AS de O, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, Melo F de O, Ribeiro STC, et al. Congenital zika virus infection. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016 [disitasi tanggal 29 November 2016];1–10. Tersedia dari: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2016.3720>
 13. Michael AJ, Luis MTR, Jennita R, Suzanne MG, Susan LH. Zika and the risk of microcephaly. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [disitasi tanggal 28 November 2016]; 363(1):1–3. Tersedia dari: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+nd+journal#0>
 14. CDC. Facts about Microcephaly [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [diperbarui 25 Juli 2016; disitasi tanggal 29 November 2016]. Tersedia dari: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>
 15. Den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NTC, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: Genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(4):282–7.
 16. March S, Parens R, Yam YB. Zika and other potential causes of microcephaly in Brazil [internet]. USA: New England Complex Systems Institute; 2016 [disitasi tanggal 28 November 2016]. Tersedia dari: <http://necsi.edu/research/social/pandemics/zikacauses.pdf>
 17. Cragan J, Mai CT, Petersen E, Liberman RF, Forestieri NE, Stevens AC, et al. Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection — Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013–2014. *CDC* [Internet]. 2017 [disitasi 5 Juni 2017]; 66(8). Tersedia dari: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6608a4.htm?s_cid=mm6608a4_w
 18. Cuevas E I, Tong VT, Roza N, Valencia D, Pacheco O, Gilboa SM, et al. Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016. *CDC* [Internet]. 2017 [disitasi tanggal 5 Juni 2017] ;65(49). Tersedia dari: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549e1.htm?s_cid=mm6549e1_w
 19. Oliveira MAS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves SS, Bispo DFAM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):6–7.
 20. Tsai TF. Congenital arboviral infections: something new, something old. *Pediatrics* [Internet]. 2006 [disitasi tanggal 30 November 2016]; 117(3):936–9. Tersedia dari: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-2729>
 21. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016; 1–7.
 22. Goldsmith CS, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Nicholson WL, Peret TCT, et al. Cell culture and electron microscopy for identifying viruses in diseases of unknown cause. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(6):886–891.
 23. Gillespie LK, Hoenen A, Morgan G, Mackenzie JM. The endoplasmic reticulum provides the membrane platform for biogenesis of the flavivirus replication complex. *J Virol.* 2010; 84(20):10438–10447.