

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2022

ADENOSINE DEAMINASE PADA TB PLEURA

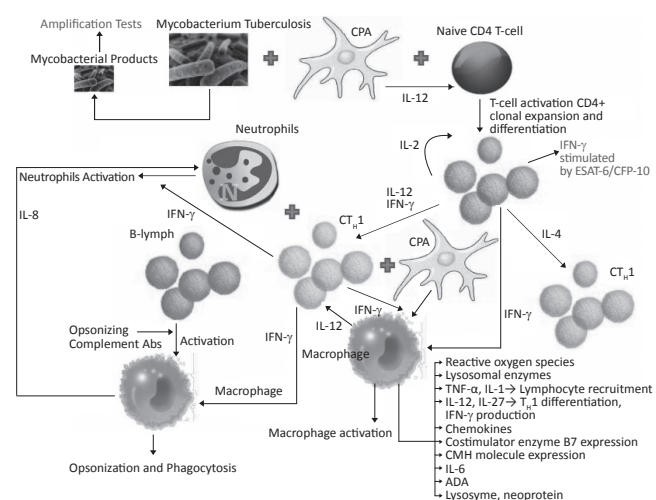
PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyebab kematian menular utama di seluruh dunia, dan penyebab kematian paling umum pada orang yang hidup dengan HIV. Secara global, TB pleura tetap menjadi salah satu penyebab paling sering dari eksudat pleura, terutama di daerah endemik TB dan pada populasi HIV-positif. Kebanyakan efusi pleura TB adalah eksudat dengan adenosine deaminase (ADA) tinggi, kaya limfosit, dengan hasil yang rendah pada kultur mikobakteri (1). Diagnosis TB pleura merupakan hal yang sulit, karena tampilan klinisnya yang tidak spesifik. Selain itu deteksi mikobakterium di dalam cairan pleura sangat sulit karena dibutuhkan volume sampel yang banyak karena jumlah bakteri yang sangat rendah yang terdapat di cairan tersebut. Oleh karena itu, dibutuhkan pemeriksaan yang dapat membantu diagnosis TB pleura sehingga dapat dilakukan penanganan yang tepat salah satunya dengan Adenosine Deaminase (ADA) (2).

TUBERKULOSIS EFUSI PLEURA

TB terjadi di setiap bagian dunia. Pada tahun 2020, berdasarkan data WHO, jumlah kasus TB baru terbesar terjadi di kawasan Asia Tenggara, dengan 43% kasus baru, diikuti oleh Kawasan

Afrika, dengan 25% kasus baru dan Pasifik Barat dengan 18%. Pada tahun 2020, 86% kasus TB baru terjadi di 30 negara dengan beban TB tinggi. Delapan negara menyumbang dua pertiga dari kasus TB baru yaitu India, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh dan Afrika Selatan (3). TB paru adalah bentuk TB yang paling umum, dimana diagnosis mikrobiologis yang pasti dalam banyak kasus melalui mikroskopis dahak, kultur dan penggunaan tes amplifikasi asam nukleat (NAAT). TB ekstraparu, mewakili hampir 15% dari beban TB global, lebih sulit untuk didiagnosis. *Tuberculosis Pleural Effusion* (TPE), salah satu bentuk TB ekstrapulmoner yang paling umum, merupakan tantangan diagnostik dengan tingkat konfirmasi mikrobiologis yang lebih buruk dari analisis cairan pleura (1).



Gambar 1. Biomarker dan jalur yang terlibat dalam respon imunologi efusi pleura TB(4).



TPE dapat menjadi manifestasi dari infeksi primer dan reaktivasi penyakit. TPE diperkirakan terjadi ketika fokus kaseosa subpleural terpecah dan melepaskan isinya ke dalam rongga pleura. Antigen mikobakteri berinteraksi dengan CD4+ T-limfosit, menyebabkan reaksi hipersensitivitas tertunda di mana berbagai sitokin merangsang aktivitas antimikobakteri makrofag (Gambar 1). Hasil peningkatan permeabilitas kapiler dan drainase limfatik yang berkurang menyebabkan efusi pleura (PE) (4).

Empiema tuberkulosis adalah infeksi aktif kronis pada rongga pleura yang kemungkinan merupakan konsekuensi dari infeksi yang meluas dari tempat lain setelah pneumonektomi, atau dapat terjadi ketika isi rongga fistula bronkopleural dilepaskan ke dalam rongga pleura. TPE juga dapat menyebabkan penebalan fibrosa pada pleura viseral, mencegah ekspansi paru (paru-paru yang terperangkap). Tekanan negatif tercipta di rongga pleura, dan PE kronis, dengan semua ciri khasnya, dapat terjadi bahkan jika penyakit TB tidak aktif (4).

Standar emas untuk diagnosis TPE tetap menggunakan deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam cairan pleura, atau spesimen biopsi pleura, baik dengan mikroskop dan/atau kultur, atau gambaran histologis granuloma kaseosa di pleura dengan basil tahan asam. Selain itu, adenosine deaminase dan interferon- γ dalam cairan pleura telah dimanfaatkan sebagai tes yang berguna untuk diagnosis TPE. Pada daerah dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi, cara termudah untuk menegaskan diagnosis TPE pada pasien dengan efusi pleura limfositik adalah dengan menunjukkan konsentrasi adenosin deaminase di atas 40 U/L (6).

ADA adalah enzim T-limfosit dominan yang mengkatalisis konversi adenosin dan deoksiadenosin masing-masing menjadi inosin dan deoxyinosine. ADA memiliki dua bentuk molekul, ADA1 dan ADA2. ADA1 ditemukan di semua sel dan memiliki aktivitas terbesar di limfosit dan monosit sedangkan ADA2 hanya ditemukan di monosit. Isoenzim ADA2 berperan atas peningkatan total aktivitas ADA pada TPE, sedangkan ADA yang tinggi pada efusi nontuberkulosis disebabkan oleh peningkatan isoenzim ADA1. Namun demikian, isoenzim ADA2 sensitif dan lebih spesifik daripada aktivitas ADA total untuk mendiagnosis TPE (6). Masih dibutuhkan studi lebih lanjut dengan jumlah sampel yang membutuhkan ukuran sampel yang sangat besar untuk membuktikan bahwa isoenzim memiliki spesifisitas yang jauh lebih tinggi daripada aktivitas ADA total.

Banyak penelitian menggunakan ADA dalam cairan pleura untuk diagnosis awal TPE dan menegaskan bahwa penentuan konsentrasi ADA adalah metode yang sederhana, murah, cepat, minimal invasif dan dapat dilakukan di sebagian

besar laboratorium untuk mendiagnosis TPE. Meskipun ADA cairan pleura bukan merupakan diskriminator yang sempurna, konsentrasi sangat meningkat pada pasien dengan TPE. Konsentrasi ADA dalam cairan pleura juga meningkat pada pasien HIV bahkan dengan sel T CD4+ yang sangat rendah. Meta-analisis yang dilakukan Zhai, *et al.* (2016) yang melibatkan 63 studi menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas ADA dalam cairan pleura dalam diagnosis TPE masing-masing adalah 92% dan 90% (5,6).

Hampir semua pasien dengan TPE memiliki konsentrasi ADA cairan pleura di atas 40 U/L, yang merupakan nilai batas yang paling banyak diterima untuk diagnosis TPE. Semakin tinggi levelnya, semakin besar kemungkinan pasien mengalami TPE sedangkan semakin rendah levelnya, semakin kecil kemungkinan pasien menderita TPE. Konsentrasi ADA yang tinggi juga dapat dilihat pada efusi pleura dengan etiologi lainnya. Sekitar dua pertiga empiema dan sepertiga efusi parapneumonia memiliki konsentrasi ADA di atas 40 U/L, namun, diagnosis perbandingan TPE dari kondisi ini tidak sulit, karena gambaran klinis dan leukosit polimorfonuklear mendominasi cairan pleura pasien dengan parapneumonia efusi dan empiema sangat berbeda total dari pasien dengan TPE (7).

PEMERIKSAAN ADENOSINE DEAMINASE UNTUK DIAGNOSIS TB PLEURA

Pemeriksaan Adenosine Deaminase digunakan untuk membantu diagnosis TB pleura. Selain itu pemeriksaan ini digunakan juga untuk memandu terapi awal TB sampai hasil kultur tersedia serta dapat menjadi pemeriksaan tambahan untuk membantu menyingkirkan/*rule out* kemungkinan TB pleura. Di Prodia, metode yang digunakan adalah enzimatis kolorimetri, dengan metode Non-Giusti. Satu unit ADA dinyatakan sebagai jumlah ADA yang menghasilkan 1 mmol inosine dari adenosine per menit pada suhu 37°C (8). Jika hasil pemeriksaan ADA cairan pleura meningkat pada pasien dengan gejala TB, maka kemungkinan besar orang tersebut mengalami infeksi *Mycobacterium tuberculosis* di area pleura, terutama jika orang tersebut tinggal di daerah dengan prevalensi TB tinggi. Sementara jika orang tersebut tinggal di daerah dengan prevalensi rendah, orang tersebut mungkin mengalami tuberkulosis atau ADA meningkat karena sebab lain seperti kanker (khususnya limfoma), emboli paru, sarcoidosis, SLE dan hal ini diperkuat jika peningkatan konsentrasi ADA yang tidak terlalu tinggi. Jika hasil pemeriksaan ADA cairan pleura rendah, kemungkinan orang tsb tidak mengalami TB pleura, namun tidak menyingkirkan kemungkinan adanya infeksi pada bagian tubuh yang lain.

PENUTUP

ADA adalah enzim yang merubah adenosine menjadi inosine dan deoxyadenosine menjadi deoxyinosine pada jalur katabolisme purin dan dengan cara ini mengkatalisis deaminasi yang irreversible. Kondisi-kondisi yang memicu sistem imun seperti infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (bakteri penyebab TB) dapat meningkatkan jumlah ADA yang diproduksi di area dimana bakteri tersebut ada. Konsentrasi ADA meningkat pada tuberculosis karena stimulasi T Cell oleh antigen-antigen micobacteria. Oleh karena itu, adanya peningkatan ADA cairan pleura dianggap sebagai penanda yang berguna untuk diagnosis TPE, terutama pada pasien dengan efusi pleura eksudatif dan limfositik dengan beban TB yang tinggi. Pasien-pasien ini secara empiris dapat memulai terapi anti-TB jika tidak ada pemeriksaan lain yang dapat memberikan diagnosis pasti. Demikian pula, ADA cairan pleura yang rendah mungkin berguna dalam mengecualikan TPE, terutama pada pasien dengan probabilitas pre-test yang rendah. Pasien-pasien ini biasanya memerlukan pemeriksaan tambahan untuk menetapkan etiologi efusi pleura.

Bena Zaira

Rujukan:

1. Shaw JA, Irusen EM, Diacon AH, Koegelenberg CF. Pleural tuberculosis: A concise clinical review. *Clin Respir J*. 2018;12(5):1779-86.
2. Boonyagars L. Use of Adenosine Deaminase for the Diagnosis of Tuberculosis : A Review. 2015;(January 2010).
3. World Health Organization. Tuberculosis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis#:> Diakses pada tanggal 22 April 2022.
4. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Tuberculous pleural effusion. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(10):435-443. doi:10.1016/j.arbres.2013.07.006
5. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213728. Published 2019 Mar 26.
6. Song D, Chb MB, Registrar CP, Lun AR, Head S, Chemistry G. Diazyme adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion : method evaluation and clinical experiences in a New Zealand population. *Published online* 2010:11-3.
7. Boonyagars L, Kiertiburanakul S. Use of adenosine deaminase for the diagnosis of tuberculosis: A review. *J Infect Dis Antimicrob Agents*. 2010; 27: 111-8.

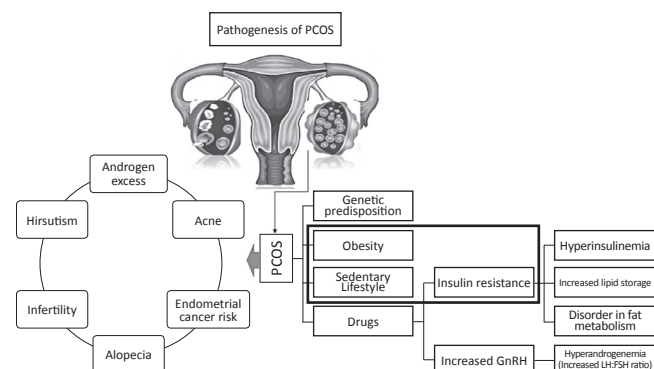
POTENSI KOMBINASI PEMERIKSAAN LEPTIN DAN AMH UNTUK PREDIKSI SINDROM POLIKISTIK OVARIUM (PCOS)

PENDAHULUAN

Sindrom polikistik ovarium (PCOS) adalah penyakit heterogen yang melibatkan disregulasi metabolik dan endokrin dengan prevalensi di seluruh dunia sekitar 6 sampai 25%. PCOS ditandai dengan setidaknya dua dari tiga kriteria berikut: disfungsi ovulasi, biokimia atau tanda-tanda klinis hiperandrogenisme, dan polikistik ovarium pada ultrasonografi (USG). Dalam kebanyakan kasus, PCOS juga melibatkan perubahan metabolisme seperti resistensi insulin (IR), hiperinsulinemia, dislipidemia, dan obesitas. Jaringan lemak menyekresi sitokin dan adipokin bioaktif, termasuk adiponektin, leptin, dan resistin. Beberapa bukti menemukan adanya hubungan antara ekspresi leptin yang tidak teratur dan timbulnya patologi terkait obesitas termasuk PCOS (1).

PERAN OBESITAS PADA PATOGENESIS PCOS

Pada wanita yang secara genetik cenderung untuk mengalami PCOS, penambahan berat badan dan obesitas sering mengakibatkan manifestasi klinis dan biokimia. Dengan demikian, ada hubungan erat antara obesitas dan PCOS. Mayoritas wanita dengan PCOS (38%-88%) kelebihan berat badan atau obesitas. Data dari *Northern Finland Birth Cohort* (NFBC) 1966 menunjukkan hubungan yang signifikan antara indeks massa tubuh (IMT) dan fitur PCOS di segala usia. Selanjutnya, penurunan berat badan yang sederhana (sekitar 5%) sering menghasilkan perbaikan yang bermakna secara klinis pada fitur reproduksi, hiperandrogenik, dan metabolisme PCOS. Terdapat beberapa faktor yang memediasi efek penambahan berat badan dan obesitas pada patogenesis PCOS (Gambar 1) (2,3).



Gambar 1. Patogenesis PCOS (3).



1. Hiperinsulinemia

Mayoritas wanita dengan PCOS (50%-90%) memiliki resistensi terhadap insulin. Pada wanita penderita PCOS terlihat bahwa adanya penurunan penggunaan glukosa yang dimediasi insulin pada otot rangka sekitar 35-40% dibandingkan dengan wanita dengan berat badan sebanding yang berstatus normal secara reproduktif, gangguan ini secara substansial diperburuk oleh obesitas. Selain itu, resistensi insulin hepatik, yang ditandai dengan peningkatan produksi glukosa pascaabsorpsi dan penurunan sensitivitas terhadap supresi produksi glukosa endogen yang dimediasi insulin, hanya ada pada wanita obesitas dengan PCOS dibandingkan dengan wanita kontrol dengan berat badan yang sebanding. Efek sinergis yang merugikan dari obesitas dan PCOS pada produksi glukosa endogen mungkin merupakan faktor penting dalam patogenesis intoleransi glukosa. Dalam keadaan normal, hubungan antara sekresi insulin dan sensitivitas terhadap insulin bersifat konstan sehingga siklus inilah yang berperan dalam mempertahankan konsentrasi glukosa tetap normal, siklus ini dikenal sebagai "indeks disposisi". Baik wanita obesitas maupun dengan PCOS memiliki indeks disposisi yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita normal reproduktif dengan berat badan yang sesuai. Secara singkat, PCOS dikaitkan dengan gangguan pada sensitivitas dan sekresi insulin yang selanjutnya diperburuk oleh obesitas (2,4).

2. Steroidogenesis dan Adipokin

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia adalah pendorong untuk peningkatan steroidogenesis pada wanita dengan PCOS. Peningkatan steroidogenesis (melalui efek gonadotropik di dalam ovarium dan efek langsung di dalam kelenjar adrenal) menyebabkan hiperandrogenemia dan hiperandrogenik termasuk hirsutisme yang menjadi ciri wanita dengan kondisi ini. Peningkatan berat badan dan obesitas pada wanita dengan PCOS, melalui efeknya pada resistensi insulin, mendorong peningkatan steroidogenesis dan hiperandrogenisme. Ini memberikan penjelasan untuk hubungan erat antara berat badan dan tingkat keparahan fitur hiperandrogenik PCOS. PCOS berasosiasi dengan peningkatan aktivitas reduktase 5-alfa. Efek utama dari peningkatan aktivitas 5-alfa reduktase pada androgenik pada PCOS ada dua: (1) peningkatan konversi testosteron menjadi 5-dihidrotestosteron (androgen kuat) dan peningkatan konversi kortisol menjadi produk pemecahannya. Saat kortisol dipecah, efek umpan balik negatif pada tingkat hipofisis berkurang, mengakibatkan peningkatan aktivitas aksis hipotalamus-hipofisis adrenal (HPA) dan steroidogenesis adrenal (termasuk androgen) (2).

Penambahan berat badan dan obesitas juga dapat berkontribusi pada gejala klinis dan ekspresi biokimia PCOS melalui efek pada pelepasan adipokin. Dalam meta-analisis besar lebih dari 3400 subjek, ditunjukkan bahwa konsentrasi adiponektin serum lebih rendah pada wanita dengan PCOS dibandingkan dengan

wanita normal dengan berat badan yang sama, hal ini mungkin berkontribusi terhadap resistensi insulin pada PCOS. Salah satu efek steroidogenik adiponektin adalah penghambatan produksi androgen dari sel teka ovarium. Selain adiponektin, hormon leptin yang dihasilkan oleh sel adiposa juga berkorelasi dengan pasien PCOS dan obesitas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jupri *et al.* membuktikan bahwa adanya korelasi positif antara peningkatan konsentrasi leptin pada pasien PCOS dengan obesitas (4,5).

LEPTIN DAN PCOS

Leptin adalah protein 16 kDa yang diproduksi oleh adiposit, yang berperan penting dalam mengatur asupan energi dan pengeluaran energi, termasuk nafsu makan dan metabolisme. Leptin adalah salah satu hormon turunan adiposa yang paling penting. Leptin dikaitkan dengan indeks massa tubuh, kerja insulin, dan metabolisme glukosa dan juga diperlukan untuk kesuburan pria dan wanita. Kekurangan reseptor leptin atau leptin karena hilangnya fungsi atau karena adanya mutasi pada gen penyandi reseptor leptin dikaitkan dengan infertilitas dan keterlambatan perkembangan pubertas pada manusia dan hewan pengerat. Selain itu, leptin dan reseptornya telah terlibat dalam mempertahankan fungsi reproduksi wanita normal lainnya seperti laktasi, folikulogenesis, steroidogenesis ovarium. Namun, tingkat abnormal leptin dapat menyebabkan berbagai disfungsi endokrin dan metabolisme. Pentingnya leptin dalam endokrin dan gangguan metabolisme terkait PCOS telah diakui secara bertahap. Sebagai contoh, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa konsentrasi leptin yang bersirkulasi pada pasien obesitas meningkat dalam jangka waktu yang lama, mengurangi sensitivitas reseptor leptin dan meningkatkan resistensi leptin. Berkurangnya sensitivitas leptin dapat mengakibatkan akumulasi trigliserida berlebih di jaringan adiposa, hati, otot, dan pankreas, menyebabkan gangguan sensitivitas dan sekresi insulin dan akhirnya resistensi insulin. Konsentrasi leptin yang tinggi juga dapat memengaruhi perkembangan folikel dan kesuburan. Mekanisme molekuler pengaruh dari leptin terhadap PCOS belum sepenuhnya diketahui, salah satu mekanismenya adalah konsentrasi leptin yang tinggi dapat menghambat aktivitas aromatase, yang merupakan enzim kunci dalam konversi androgen menjadi estradiol, yang selanjutnya memperburuk hiperandrogenemia dan mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan folikel, yang mengakibatkan disfungsi ovulasi (6,7).

LEPTIN DALAM PREDIKSI RISIKO PCOS

Tingginya konsentrasi leptin pada pasien PCOS, dapat digunakan sebagai salah satu biomarker yang cukup menjanjikan guna memprediksi risiko PCOS. Pada penelitian yang dilakukan oleh



Peng *et al.* di tahun 2022, selama 6 bulan dengan jumlah sampel 228 orang menunjukkan bahwa gabungan leptin dan hormon anti-mullerian (AMH) memiliki *Area Under Curve* (AUC) tertinggi (92,3%), sensitivitas sangat baik (93,3%), spesifisitas sedang (78,3%), nilai ramal positif (73,5%) dan nilai ramal negatif (94,8%) dalam diagnosis PCOS dengan *cut off* serum Leptin 11,5 ng/mL dan serum AMH 4.245 ng/mL. Hal ini membuktikan bahwa kombinasi dari pemeriksaan hormon leptin dan AMH meningkatkan nilai prediktif dari risiko PCOS (7).

PENUTUP

Penambahan berat badan dan obesitas merupakan faktor risiko penting untuk manifestasi klinis dan biokimia dari PCOS. Adanya resistensi insulin dan sekresi adipokin seperti leptin dapat menjadi salah satu parameter dalam mengetahui risiko PCOS pada pasien obesitas wanita. Pemeriksaan hormon leptin yang dikombinasikan dengan AMH bermanfaat dalam prediksi risiko PCOS.

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Jalilian N, Haghazari L, Rasolinia S. Leptin and body mass index in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):324.
2. Barber T, Hanson P, Weickert M, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* 2019;13.
3. Abasian Z, Rostamzadeh A, Mohammadi M, Hosseini M, Rafieian-kopaei M. A review on role of medicinal plants in polycystic ovarian syndrome: Pathophysiology, neuroendocrine signaling, therapeutic status and future prospects. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2018;23(4):255-62.
4. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes. Manag.* 2007;3(2):69-73.
5. Jupri E, Tjandrawati A, Bayuaji H, Rachmayati S, Parwati I. Correlation between Body Mass Index and Serum Leptin Level in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Majalah Kedokteran Bandung.* 2019;51(3):154-9.
6. Nomair A, Aref N, Rizwan F, Ezzo O, Hassan N. Serum leptin level in obese women with polycystic ovary syndrome, and its relation to insulin resistance. *Asian Pac. J. Reprod.* 2014;3(4):288-94.
7. Peng Y, Yang H, Song J, Feng D, Na Z, Jiang H et al. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front. Endocrinol.* 2022;13.

STRATEGI WAKTU PENGAMBILAN KULTUR DARAH DAN PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN SEPSIS

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan suatu fenomena yang menjadi perhatian kesehatan masyarakat secara global. Berbagai laporan memperlihatkan bahwa resistensi dari bakteri patogen yang umum ditemui telah mencapai kondisi yang mengkhawatirkan, sebab hal ini mengindikasikan bahwa pilihan terapi yang saat ini tersedia untuk mengatasi infeksi menjadi tidak efektif. Ketidakefektifan terapi bukan hanya berdampak pada kesehatan pasien, namun juga akan berdampak pada meningkatnya biaya akibat durasi terapi yang semakin lama. Sebuah ulasan mengenai resistensi antimikroba yang dipublikasi pada tahun 2016 mengestimasi bahwa pada tahun 2050, sekitar 10 juta orang per tahun dapat mengalami kematian akibat resistensi antimikroba. Studi lain (2022) mengestimasi bahwa di tahun 2019, secara global terdapat 4,95 juta kematian yang berasosiasi dengan resistensi antimikroba akibat bakteri. Salah satu strategi intervensi dalam menghadapi resistensi antimikroba ini adalah dengan meminimalisasi penggunaan antibiotik yang kurang tepat. Untuk itu, diagnosis yang akurat terhadap penyebab infeksi sangat penting untuk mempersempit atau bahkan menghentikan penggunaan antibiotik dalam kondisi yang tepat (1).

RESISTENSI ANTIBIOTIK

Fenomena resistensi yang dialami oleh bakteri pada dasarnya merupakan mekanisme sel bakteri dalam menghindari efek bakterisidal dan bakteristatik dari antibiotik. Penggunaan antibiotik yang berlebihan ataupun kurang tepat berkontribusi terhadap semakin seringnya bakteri mengembangkan mekanisme bertahan hidup ini. Meski demikian terdapat empat hal yang mendasari berkembangnya resistensi antibiotik, antara lain: 1) *Natural resistance*: merupakan kondisi resistensi yang terjadi karena karakteristik yang dimiliki oleh suatu bakteri menyebabkan antibiotik tertentu secara alami tidak mempan terhadap bakteri tertentu. 2) *Acquired resistance*: Pada resistensi jenis ini, bakteri menjadi kebal terhadap jenis antibiotik yang sebelumnya mampu menghambat maupun membunuh bakteri tersebut (*susceptible*). Hal ini dapat berakibat dari terjadinya mutasi gen-gen yang berperan dalam proses fisiologis ataupun merupakan bagian dari struktur sel, seperti plasmid, transposon, dan sebagainya. *Acquired*



resistance hanya terjadi pada beberapa strain saja. 3) *cross resistance*: Merupakan resistensi organisme tertentu terhadap antibiotik dengan mekanisme yang serupa. 4) *Multi drug resistance*: spesies yang dikatakan mengalami resistensi terhadap berbagai jenis obat pada dasarnya merupakan patogen yang telah kebal terhadap suatu antibiotik spesifik, sehingga dalam menangani patogen ini tidak dapat hanya digunakan satu jenis antibiotik. Pada akhirnya, penggunaan antibiotik yang tidak tepat untuk pengobatan berimbas pada munculnya patogen yang resisten terhadap banyak obat (2).

PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN SEPSIS

Sepsis, suatu disfungsi organ membahayakan nyawa akibat terjadinya disregulasi dari *host* dalam merespon suatu infeksi, merupakan suatu kondisi mematikan yang mempengaruhi jutaan penduduk secara global. Deteksi patogen serta penanganan sedini mungkin merupakan hal yang penting untuk mendapatkan hasil yang baik bagi pasien. Saat ini, metode kultur masih menjadi baku emas dalam mengidentifikasi patogen penyebab infeksi. Meski demikian, pertumbuhan patogen di dalam media memerlukan waktu, sehingga pemberian antibiotik berpotensi mengalami keterlambatan. Keterlambatan pemberian antibiotik, terutama pada pasien yang mengalami *septic shock*, berasosiasi dengan terjadinya kematian, sehingga administrasi antibiotik secepat mungkin pada pasien yang mengalami shock ataupun sepsis menjadi hal yang tidak bisa diabaikan. Kondisi inilah yang mendorong pemberian antibiotik spektrum luas pada awal terjadinya sepsis bahkan sebelum melakukan kultur darah serta uji resistensi (1,3).

Untuk memperkecil kemungkinan terjadinya resistensi antibiotik akibat penggunaan antibiotik spektrum luas yang kurang tepat, diperlukan upaya de-eskalasi dan optimalisasi terapi antibiotik. Keberhasilan upaya inipun sangat tergantung pada keakuratan informasi yang didapat dari identifikasi patogen penyebab infeksi. Keakuratan informasi dari identifikasi patogen juga tergantung pada bagaimana proses identifikasi tersebut berlangsung. Pemberian antibiotik seawal mungkin memang memiliki potensi untuk mengurangi waktu perawatan serta memperbaiki kondisi pasien sepsis. Namun, apabila antibiotik diberikan sebelum dilakukan pengambilan sampel kultur, hal tersebut memiliki potensi menyebabkan hilangnya patogen ketika deteksi. Diagnosis mikrobiologi merupakan kunci dalam menentukan terapi antibiotik yang optimal dan efektif maupun menentukan strategi de eskalasi yang aman. Hilangnya patogen ketika deteksi akan menyebabkan ketidaklengkapan

informasi yang akan berpengaruh terhadap ketidaksesuaian strategi perawatan (3,4).

Pemeriksaan kultur yang dilakukan ketika pasien sedang dalam pengobatan menggunakan antibiotik berasosiasi dengan hilangnya patogen secara signifikan ketika deteksi. Studi menunjukkan adanya penurunan positivitas kultur darah 20-30% pada pasien yang darahnya diambil setelah diberi antibiotik dibandingkan dengan pasien yang darahnya diambil tepat sebelum antibiotik diberikan. Studi lain menunjukkan bahwa sensitivitas kultur darah yang dilakukan setelah pemberian antibiotik menurun hingga 50% jika dibandingkan dengan kultur darah positif yang diambil sebelum diberikan antibiotik. Penurunan sensitivitas dan positivitas ini berpotensi menyebabkan hilangnya informasi yang dibutuhkan dalam penyesuaian antibiotik. Meski penelitian belum menyediakan informasi mengenai dampak negatif seperti apa yang diakibatkan oleh menurunnya positivitas dan sensitivitas kultur darah tersebut, namun berbagai studi telah menunjukkan bahwa terapi antibiotik yang spesifik dan sesuai target akan memberi dampak positif terhadap kelangsungan hidup pasien (3,4).

PEMERIKSAAN KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS

Saat ini penanganan utama bagi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotik dan perawatan suportif. Pemeriksaan kultur darah pada pasien sepsis memiliki tiga kemungkinan kesimpulan, yakni *bacteremic sepsis*, *non-bacteremic sepsis*, dan *sterile sepsis*. *Bacteremic sepsis* berasosiasi dengan hasil yang buruk bagi pasien sepsis, yaitu mortalitas yang tinggi. Meski demikian, kematian tetap ditemukan pada pasien *non-bacteremic sepsis* maupun *sterile sepsis*. Studi menunjukkan bahwa terapi antibiotik pra-kultur darah merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi sebagian mortalitas pada kasus *sterile* dan *non-bacteremic sepsis*. Proporsi masing-masing kasus tersebut berkurang pada kelompok pasien yang tidak menerima terapi antibiotik sebelum kultur (5).

Studi mengenai perbandingan hasil kultur darah sebelum dan sesudah dilakukan terapi antibiotik memberikan hasil berupa rekomendasi untuk mengambil sampel kultur darah dengan teknik aseptik sesegera mungkin pada pasien yang mengalami sepsis, dilanjutkan dengan administrasi antibiotik melalui infus. Hasil tersebut sejalan dengan pedoman *Surviving Sepsis Campaign* yang juga merekomendasikan pengambilan sampel kultur darah untuk dilakukan sebelum pasien diberikan antibiotik, dengan batas keterlambatan antibiotik yang diterima



adalah 45 menit pasca terjadinya *shock*. Strategi ini memungkinkan pemberian antibiotik secara dini di awal terjadinya sepsis, namun tetap mempertahankan potensi mendapatkan hasil identifikasi kultur darah yang maksimal yang dapat menjadi dasar bagi strategi optimalisasi serta de eskalasi yang aman (3,6).

KULTUR DARAH DAN UJI RESISTENSI

Pemeriksaan kultur darah membantu mengidentifikasi patogen yang menginfeksi aliran darah pada kasus *bacteremic sepsis* yang dapat menyebabkan risiko kematian menjadi meningkat. Dalam melakukan kultur darah, sangat penting untuk dapat mengambil sampel darah dengan cukup, yaitu sebanyak dua botol sampel. Pengambilan sampel darah yang cukup meningkatkan keberhasilan pertumbuhan patogen pada media pertumbuhan serta memperkecil kemungkinan kontaminasi. Pemeriksaan kultur darah di Prodia mengacu pada standar *College of American Pathologist* (CAP) dan menggunakan alat otomatisasi seperti BD Bactec, BacT/Alert, serta Vitek 2 Compact untuk identifikasi dan uji resistensi. Program pemantapan mutu analitik dilakukan secara rutin untuk menjamin kualitas pemeriksaan kultur. Program pemantapan mutu eksternal yang diselenggarakan oleh CAP dan *medical laboratory evaluation* (MLE) dari *American College of Physician* (5,7).

BD Bactec menggunakan teknologi *fluorescent*, sementara BacT/Alert menggunakan teknologi kolorimetri untuk mendeteksi pertumbuhan organisme. Sensor dan perubahan warna pada kedua alat ini dipicu oleh produksi CO₂ dari bakteri yang ditumbuhkan di dalam media. Keuntungan penggunaan alat inkubasi otomatis adalah adanya monitoring pertumbuhan secara terus menerus oleh sistem sehingga kultur darah positif dapat terdeteksi dengan lebih cepat dibandingkan dengan inkubasi manual yang dapat mencapai 5 hingga 7 hari (8,9).

Pada hasil kultur positif, dilakukan pengecatan gram yang kemudian dilanjutkan dengan identifikasi dan uji kepekaan antibiotik menggunakan Vitek 2 Compact. Reagen yang digunakan berupa kartu gram negatif (GN) dan juga kartu gram positif (GP) yang dikembangkan berdasarkan metode biokimia. Uji kepekaan antibiotik pada alat ini juga menggunakan reagen berupa kartu dengan memanfaatkan metode *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Pada pengujian ini, hasil yang dilaporkan berupa kelompok antibiotik *Susceptible* (S), *Intermediate* (I), dan *Resistant* (R) sesuai dengan standar interpretasi dari *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) (10).

PENUTUP

Resistensi antibiotik merupakan ancaman kesehatan global yang serius dan perlu mendapatkan perhatian khusus. Salah satu kunci untuk menghambat perkembangan resistensi antibiotik adalah penggunaan antibiotik yang tepat, termasuk pada pasien sepsis. Pemberian antibiotik sebelum diambilnya sampel kultur darah berkaitan dengan hilangnya patogen ketika deteksi dalam kultur, yang menyebabkan ketidaklengkapan informasi untuk melakukan optimalisasi dan de eskalasi terapi antibiotik. Oleh karena itu, sejalan dengan pedoman *Surviving Sepsis Campaign*, direkomendasikan untuk mengambil sampel kultur darah dengan teknik aseptis sesegera mungkin pada pasien sepsis sebelum diberikan antibiotik dengan batas keterlambatan pemberian antibiotik 45 menit pasca terjadinya *shock*. Hasil identifikasi dan uji kepekaan antibiotik dengan informasi yang lengkap dan tepat dapat memberikan informasi bagi optimalisasi maupun de eskalasi terapi antibiotik.

Amadea Risanggita Kinanthi

Rujukan:

1. Antimicrobial Resistance Collaborator. Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022; 399: p629-655.
2. Hasan HT & AL-Harmoosh R. Mechanisms of Antibiotics Resistance in Bacteria. *Syst. Rev. Pharm*. 2020; 11: 817-823.
3. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):547-554.
4. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin. Microbiol. Infect*. 2019; 23(3): 326-331.
5. Mellhammar, L., Kahn, F., Whitlow, C. et al. Bacteremic sepsis leads to higher mortality when adjusting for confounders with propensity score matching. *Sci Rep* 11, 6972 (2021).
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit. Care Med*. 2021; 49(11): p e1063-e1143
7. Booklet "Blood Culture: A Key Investigation for Diagnosis of Bloodstream Infection. Biomerieux".
8. NEWSLETTER Best Practices in Blood Culture Collection: Fluorescent Technology in the BD BACTEC™ Automated Blood Culture System. 2014.
9. BACT/ALERT® BPN Product Information (Biomerieux). 2020.
10. Vitek 2® System Product Information Manual.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Agustus 2022 - PR0005399