



Peran Pemeriksaan Serologi
dalam Diagnosis Penyakit
Celiac

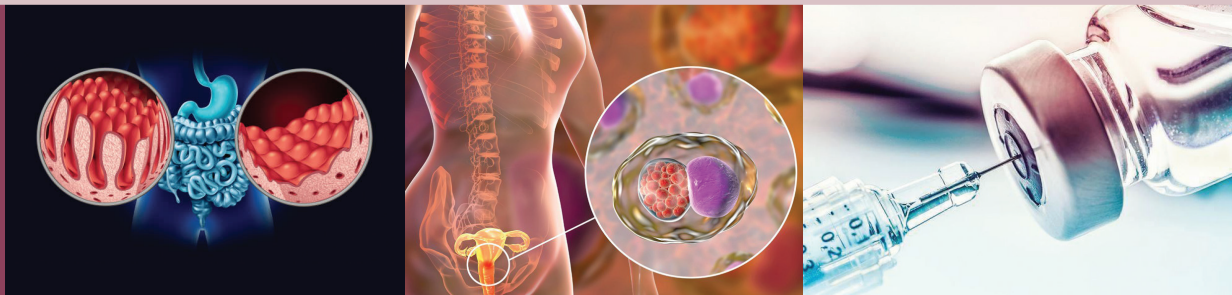
1

Tiga Rekomendasi Baru dalam
Pencegahan Kanker Serviks

3

Perluasan Indikasi Usia untuk
Vaksin PCV 13 di Indonesia

5



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2022

PERAN PEMERIKSAAN CELIAC DISEASE PROFILE (IgA)

PENDAHULUAN

Data angka kejadian Celiac Disease (penyakit celiac) diketahui terus bertambah, salah satunya karena meningkatnya kesadaran orang untuk periksa serta didukung ketersediaan pemeriksaan diagnosis yang semakin luas. Penyebab penyakit celiac bersifat multifaktorial, dari faktor genetik dan juga faktor lingkungan yang berhubungan dengan hilangnya toleransi terhadap gluten. Kriteria untuk diagnosis penyakit celiac mengalami perubahan, namun pada orang dewasa diagnosis tetap bergantung dari keberadaan atrofi vili pada duodenum ketika pasien mengonsumsi makanan yang mengandung gluten, yang didukung oleh hasil pemeriksaan serologis. Meskipun pedoman di Amerika Serikat masih mewajibkan biopsi untuk semua umur, diagnosis pada anak dapat dilakukan tanpa biopsi, sehingga dibutuhkan pemeriksaan laboratorium yang akurat dengan hasil terpercaya untuk dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis penyakit celiac (1).

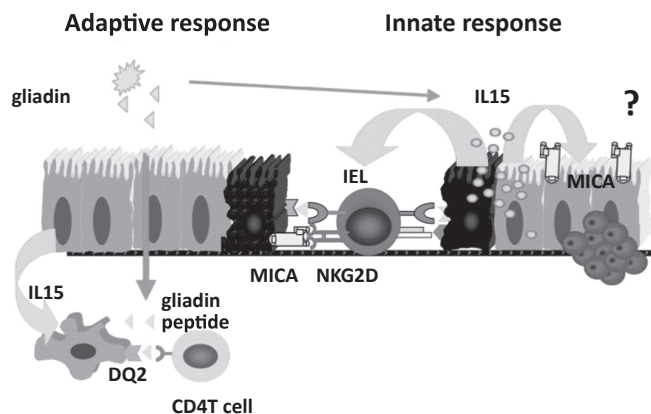
FAKTOR RISIKO PENYAKIT CELIAC

Penyakit celiac adalah kondisi autoimun unik yang dikarakterisasi oleh elemen genetik *human leukocyte antigen* (HLA-DQ2 dan HLA-DQ8), adanya autoantigen *tissue transglutaminase* (tTG) dan faktor pemicu dari lingkungan (gluten) yang sudah diketahui. Gluten merupakan protein esensial pada perkembangan penyakit celiac, tidak ada penyakit celiac tanpa gluten, meskipun individu tersebut sudah memiliki predisposisi genetik (2).

Peningkatan higienitas dan berkurangnya paparan patogen, serta perubahan gaya hidup berkaitan dengan peningkatan insiden autoimun di negara-negara industrial. Selain itu, semakin banyak pula bermunculan temuan peran mikrobiota usus terhadap patogenesis autoimun. Terlepas dari kedua hal tersebut, hipotesis terkait mekanisme autoimun yang telah diterima secara global saat ini adalah imunitas adaptif dan ketidakseimbangan antara respons sel T1 dan T2. Maka dari itu, selain adanya genetik predisposisi dan paparan terhadap gluten, hilangnya fungsi sawar intestinal, inflamasi yang disebabkan oleh gluten, respons imun adaptif yang tidak sesuai, dan ketidakseimbangan mikrobiota usus merupakan faktor-faktor utama dalam patogenesis dari penyakit celiac (2).

PATOGENESIS PENYAKIT CELIAC

Terdapat berbagai jalur yang diajukan sebagai teori mekanisme patogenesis penyakit celiac, yang menyebabkan destruksi enterosit dan atrofi vili, seluruhnya terkait dengan konsumsi gluten, yaitu protein yang terdapat pada gandum dan barley. Gliadin merupakan ekstrak glikoprotein dari gluten yang bersifat toksik terhadap enterosit pada individu dengan penyakit celiac, terutama melalui overekspresi IL-15 di usus. Selain itu, peptida gliadin telah terbukti meningkatkan regulasi molekul stres MIC-A pada permukaan enterosit dan juga reseptor NKG2D pada limfosit intraepitel yang menginfiltrasi, untuk mendorong respons sitotoksik yang dimediasi limfosit terhadap enterosit yang juga bergantung pada IL-15. *Tissue Transglutaminase* penting dalam patogenesis penyakit celiac karena enzim mengikat gliadin yang dicerna dan menyebabkan deamidasi spesifik glutamin menjadi asam glutamat dalam peptida gliadin. Ketika deamidasi tersebut terjadi, peptida gliadin dapat lebih mudah ditangkap oleh sel T CD-4 gliadin-reaktif, sehingga itu meningkatkan imunogenitasnya. Tanpa TG, diyakini bahwa gliadin kurang imunogenik, dan mungkin tidak merangsang sel T secara efektif. Oleh karena itu, terdapat kombinasi aktivitas sistem imun bawaan dan adaptif dalam pembentukan sel T gliadin-reaktif, respons sitotoksik, dan pembentukan autoantibodi (Gambar 1) (3).

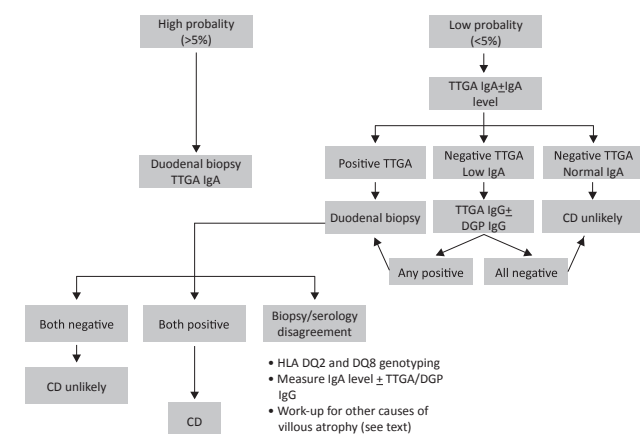


Gambar 1. Mekanisme Patogenesis Penyakit Celiac (3)

Serologi celiac pertama, anti-gliadin antibodi IgA, dikembangkan pada awal 1980-an dan merevolusi proses diagnostik penyakit celiac. Sebelum studi serologis, tidak ada tes skrining untuk penyakit celiac selain kecurigaan klinis, yang dikonfirmasi dengan biopsi usus kecil. Tak lama setelah pengembangan anti-gliadin antibodi IgA, tes serologis lainnya diperkenalkan termasuk tTG dan antibodi antiendomysial. Pengukuran tTG-IgA disertai total IgA untuk menentukan apakah kadarnya cukup dan, jika kadar IgA rendah atau kurang, penggabungan tes berbasis IgG dapat mengurangi hasil negatif palsu. Tes ini mengidentifikasi orang

dengan penyakit celiac dengan sensitivitas dan spesifisitas 95%, dengan catatan pasien tidak menjalani diet bebas gluten pada saat pengujian. Tes EMA-IgA adalah tes berbasis imunofluoresensi. Spesifisitas uji EMA-IgA mendekati 100%, dan terutama digunakan sebagai uji konfirmasi. Menurut pedoman Eropa, uji EMA-IgA diperlukan untuk diagnosis penyakit celiac pada anak-anak tanpa biopsi (4,5).

Perlu untuk menganalisis biopsi usus dari pasien yang diduga menderita penyakit celiac meskipun hasil negatif dari tes serologis. Kinerja klinis tes antibodi tergantung pada konsumsi gluten. Setelah 6-12 bulan mengikuti diet bebas gluten, setidaknya 80% orang dengan penyakit celiac memiliki hasil negatif dari uji serologis. Produksi antibodi tergantung pada asupan gluten dari makanan, sehingga tes ini bisa membantu untuk memantau kepatuhan terhadap diet bebas gluten setelah diagnosis. Algoritma penegakan diagnosis pada penyakit celiac berdasarkan *American College of Gastroenterology* (ACG) dapat dilihat pada Gambar 2 di bawah ini (5).



Gambar 2. Algoritma Diagnosis Penyakit Celiac Berdasarkan ACG (6).

PEMERIKSAAN CELIAC DISEASE PROFILE

Celiac Disease Profile (IgA) merupakan tes untuk mengukur antibodi IgA terhadap dua antigen yaitu *tissue transglutaminase* (tTG) dan *gliadin-analogue fusion peptide* (GAF-3X) pada serum pasien untuk mendukung diagnosis penyakit celiac. Tes ini dilakukan dengan metode immunoblot dimana, kedua antigen (tTG dan GAF-3X) dideteksi secara bersamaan. Pemeriksaan bersifat kualitatif dimana hasilnya diklasifikasikan menjadi 4 kelas, yaitu negatif, borderline, positif dan positif kuat berdasarkan ketebalan pita yang terukur oleh scanner.



PENUTUP

Insiden penyakit celiac meningkat, di seluruh dunia, dimana sebagian diantaranya masih belum terdiagnosis. Pemeriksaan serologis yang terpercaya dapat menjadi salah satu alternatif dalam upaya diagnosis penyakit celiac nonbiopsi yang akurat, terutama pada anak-anak. Upaya diagnosis pada orang dewasa harus mencakup serologi dan biopsi usus, sedangkan tes genetik dilakukan hanya pada kasus tertentu. Pemeriksaan multi-antibodi dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi seperti tes Celiac Disease Profile (IgA) dapat dijadikan salah satu acuan dalam mendukung diagnosis penyakit celiac.

Gianni Yosephine

Rujukan:

1. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler D, De Giorgio R, Catassi C et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1).
3. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55:349-65.
4. Benson BC, Mulder CJ, Laczek JT. Anti-gliadin antibodies identify celiac patients overlooked by tissue transglutaminase antibodies. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(9 Suppl 4):14-17.
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.

TIGA REKOMENDASI BARU DALAM PENCEGAHAN KANKER SERVIKS

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan penyebab utama kematian pada wanita, yang paling sering didiagnosis di 23 negara dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di 36 negara. Pada tahun 2020, diperkirakan 604.000 wanita didiagnosis menderita kanker serviks di seluruh dunia dan sekitar 342.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut. Kanker serviks adalah kanker yang paling sering didiagnosis di 23 negara dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di 36 negara. Sebagian besar negara-negara ini berada di Afrika sub-Sahara, Melanesia, Amerika Selatan,

dan Asia Tenggara. Kondisi ini menjadi penting sehingga fokus dari *World Health Organization* (WHO) salah satunya adalah memperbarui rekomendasi WHO yang ada untuk skrining dan pengobatan dalam mencegah kanker serviks (1).

PENDEKATAN UNTUK SKRINING KANKER SERVIKS

Metode tradisional uji saring untuk kanker serviks adalah sitologi/papanicolaou yang dikenal sebagai Pap smear. Ketika hasil sitologi positif, diagnosis dikonfirmasi dengan kolposkopi, dan pengobatan yang tepat diinformasikan oleh biopsi lesi yang mencurigakan untuk diagnosis histologis. Namun metode skrining kanker serviks berbasis sitologi ini belum berhasil di negara berpendapatan rendah dan menengah (2). Tes skrining yang lebih baru diperkenalkan dalam 15 tahun terakhir termasuk inspeksi visual dengan asam asetat (IVA), dan tes molekuler terutama pemeriksaan HPV DNA tipe risiko tinggi yang cocok dilakukan dalam semua penggunaan. Pengembangan pemeriksaan yang lebih baik untuk dapat menghasilkan hasil lebih baik, seperti tes molekuler lain yang didasarkan pada mRNA HPV, deteksi onkoprotein atau DNA Metilasi, pemeriksaan p16/Ki-67 dual staining pada sampel sitologi, dan tes inspeksi visual yang lebih canggih berdasarkan kecerdasan buatan, yang dijelaskan pada Tabel 1 (1).

Tabel 1. Tiga pemeriksaan saat ini dan masa depan untuk pendekatan skrining kanker serviks (1).

Molecular	Cytologic	Visual inspection
Nucleic acid amplification tests (NAAT) ^a • high-risk HPV DNA/NAAT • mRNA DNA methylation ^b Protein biomarkers ^b • HPV antibodies • oncoproteins	Conventional Pap smear ^a Liquid-based cytology (LBC) ^a Dual staining to identify p16 and Ki-67 ^a	Visual inspection with acetic acid or with Lugol's iodine (VIA/VILI) ^a • naked eye • magnified by colposcope or camera Automated visual evaluation of digital images ^b

^a Tersedia saat ini

^b Dalam pengembangan

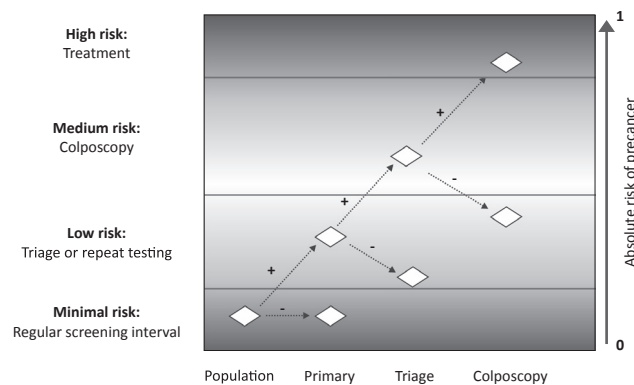
REKOMENDASI WHO "SCREEN - TRIAGE - TREAT"

Tujuan utama skrining kanker serviks adalah untuk mencegah kanker, yang dicapai dengan mengidentifikasi prakanker serviks dapat diobati untuk mencegah perkembangan menjadi kanker invasif. Skrining kanker serviks perlu mengidentifikasi kelompok dengan peningkatan risiko kanker serviks, yang memerlukan pemeriksaan lebih lanjut dan kemungkinan pengobatan sehingga dalam rekomendasi

WHO terbaru, dalam mencegah kanker serviks perlu melakukan tambahan pendekatan selain skrining dan pengobatan namun juga penambahan satu pendekatan yaitu triase (kegawat darurat). Dalam pendekatan ini, pemeriksaan triase dilakukan jika pemeriksaan skrining primer positif, dan keputusan untuk mengobati ditetapkan ketika pemeriksaan primer dan pemeriksaan triase positif. Langkah lanjutan yang dilakukan apabila pemeriksaan triase positif, maka dapat mengarah pada kolposkopi dengan biopsi dan pemeriksaan histopatologi untuk diagnosis guna menentukan pengobatan yang tepat. Namun ketika pemeriksaan skrining primer positif, dan pemeriksaan triase negatif, maka memerlukan evaluasi tindak lanjut yang tepat pada waktu yang ditentukan sesuai dengan rekomendasi (1).

PENDEKATAN BERBASIS RISIKO UNTUK SKRINING DAN TRIASE KANKER SERVIKS

Dalam melakukan manajemen lebih lanjut didasarkan dari batasan risiko, seperti yang digambarkan pada Gambar 1, bahwa kelompok risiko prakanker serviks terkait dengan relevansi dilakukan manajemen klinis yang tepat (2).



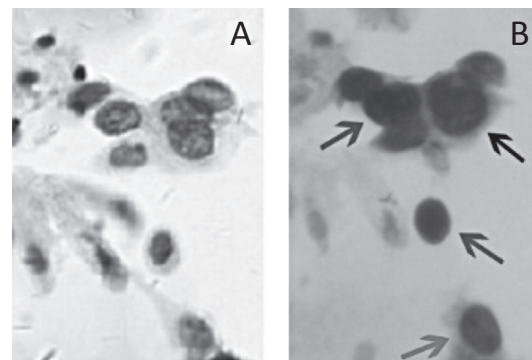
Gambar 1. Manajemen skrining kanker serviks berdasarkan risiko (3).

Pada wanita yang secara pemeriksaan primer didapatkan hasil negatif, maka selanjutnya ditindak lanjuti dengan skrining rutin, kelompok ini yang dikatakan sebagai kelompok risiko minimal atau kategori kategori risiko terendah. Selanjutnya kelompok yang masuk kedalam kelompok risiko rendah, adalah kelompok wanita dengan hasil sitologi *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (ASC-US) dimana kelompok ini tidak dapat dikelompokkan ke kelompok yang dilakukan tindak lanjut dengan skrining rutin, namun tidak juga untuk secara keseluruhan dilakukan rujukan langsung ke kolposkopi. Kondisi ini menjadi kelompok yang membutuhkan pendekatan triase, karena pada kondisi ini perubahan seluler kearah prekanker dipengaruhi juga oleh kondisi non

prakanker lainnya sehingga dengan merujuk semua wanita dengan ASC-US ke kolposkopi menjadi tidak efisien. Selain kelompok wanita dengan hasil ASC-US, kelompok dengan hasil sitologi *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion* (LSIL) juga masuk kedalam kelompok yang membutuhkan triase ini, karena kondisi ini untuk perkembangan kearah prekanker apabila hanya dikaitkan dengan pemeriksaan *Human Papilloma Virus* (HPV) saja masih sangat rendah spesifikasinya sehingga sangat membutuhkan pemeriksaan triase untuk langkah manajemen yang lebih baik (3).

PEMERIKSAAN DUAL STAINING UNTUK MENDETEKSI P16 DAN KI-67

Pemeriksaan triase menjadi bagian dari pedoman skrining kanker serviks dan merupakan contoh pertama dalam rekomendasi manajemen berbasis risiko dalam skrining kanker serviks. Salah satu pemeriksaan yang saat ini hadir dan direkomendasikan untuk triase yaitu dengan mendeteksi protein p16/Ki67 (1). Protein p16INK4A (p16) merupakan protein penekan tumor, juga dikenal sebagai *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A) yang dikodekan oleh gen CDKN2A pada lengan pendek kromosom 9 (9p21.3) (4). Pada sel dengan infeksi HPV, ekspresi p16 meningkat, dikarenakan transkripsi dari protein E2F terikat pada protein pengatur siklus (pRb), faktor tersebut tetap tidak aktif, dikarenakan protein E7 bersaing untuk mengikat pRb, menghasilkan pelepasan E2F1 dari pRb dan aktivasi siklus sel, sehingga gangguan jalur pRb-E2F1 oleh E7 tersebut menginduksi ekspresi berlebih dan akumulasi p16 dalam sel (2,4,5). Selanjutnya Ki-67 adalah penanda proliferasi sel, yang dikodekan oleh gen MKI-67 dan diekspresikan dalam semua fase siklus sel, kecuali selama fase G0. Ki-67 memberikan beberapa fungsi dalam mengatur perkembangan siklus sel, sebagai penanda proliferasi sel, Ki-67 memprediksi potensi keganasan tumor (2,5). Ekspresi dari p16 dan Ki67 secara bersamaan menjadi penanda

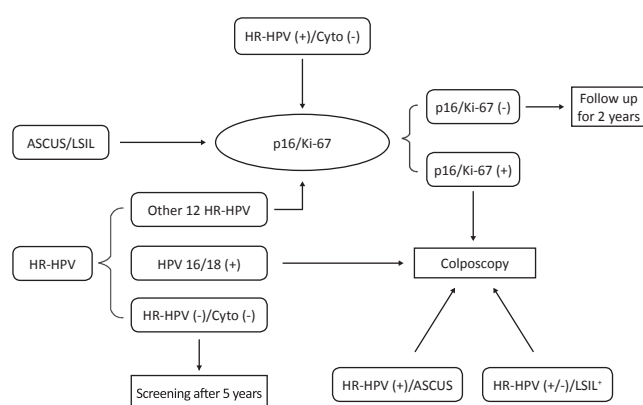


Gambar 2. Hasil p16/Ki-67 dual-staining yang positif pada kasus high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) yang ditunjukkan oleh panah berwarna hitam (5).

seluler untuk proliferasi, menyiratkan deregulasi siklus sel yang diinduksi oleh infeksi HPV dan deteksi koeksresi p16/Ki-67 dapat berfungsi sebagai penanda untuk memprediksi transformasi sel oleh HR-HPV dan adanya lesi *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) derajat tinggi (5). Koeksresi p16/Ki-67 dapat dideteksi dengan antibodi terhadap p16 dan Ki-67 dengan dual staining p16/Ki-67 positif mencerminkan lokalisasi dari p16 dan Ki-67 dalam sel yang sama (Gambar 2) (5).

APLIKASI PEMERIKSAAN DUAL STAINING P16/KI-67

Pemeriksaan ini memberikan manfaat untuk triase pada wanita dengan HPV positif dengan atau tanpa sitologi negatif, untuk mengidentifikasi risiko kearah risiko CIN2+ yang memerlukan pemeriksaan kolposkopi. Kemudian dapat sebagai triase pada wanita dengan pada ASC-US atau LSIL, dimana pada kondisi ini dengan tambahan pemeriksaan Dual Staining p16/Ki-67 dapat meningkatkan spesifisitas untuk mendeteksi CIN3 sebesar 75.2%, sehingga langkah penanganan akan menjadi lebih segera. Penentuan langkah penanganan selanjutnya dan interval waktu skrining selanjutnya pun dapat di manajemen dengan lebih baik dengan pemeriksaan ini, diseperti yang di gambarkan pada gambar 3 (5).



Gambar 3. Aplikasi skrining dan Langkah triase menggunakan pemeriksaan *Dual Staining* p16/Ki-67(5).

PENUTUP

Pendekatan dalam pencegahan kanker serviks, WHO memberikan tiga rekomendasi baru yang meliputi Screen-Triage-Treat. Rekomendasi baru ini, memberikan saran pendekatan dengan perlunya tambahan pemeriksaan selain skrining menggunakan HPV DNA dengan melakukan pemeriksaan Dual Staining P16 dan Ki67 sebagai pendekatan

triase (kegawat darurat) saat pemeriksaan skrining primer positif. Manfaat dilakukan pemeriksaan ini untuk langkah manajemen lebih lanjut berbasis risiko, membantu evaluasi tindak lanjut tepat pada waktu yang sesuai.

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol*. 2016;76:S49-55.
3. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(3):169-80.
4. Yu L, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer*. 2019;10(12):2654-60.
5. Wai K, Strohl M, van Zante A, Ha P. Molecular Diagnostics in Human Papillomavirus-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cells*. 2020;9(500):1-14.

PERLUASAN INDIKASI USIA UNTUK VAKSIN PCV 13 DI INDONESIA

PENDAHULUAN

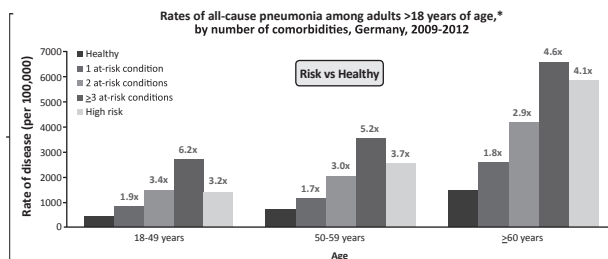
Pneumonia pneumokokus merupakan salah satu penyakit penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia terutama pada kelompok anak-anak usia ≤ 2 tahun dan meningkat lagi pada kelompok usia 50 tahun dengan peningkatan tajam setelah usia 65 tahun. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Streptococcus pneumoniae* dan infeksiya dapat menjadi invasif pada kelompok-kelompok yang berisiko. *Streptococcus pneumoniae* bertanggung jawab terhadap sekitar 660.000 kematian terkait infeksi saluran pernapasan bawah serta 9.600 kematian akibat meningitis pada orang dewasa berusia ≥ 50 tahun setiap tahunnya. Terdapat sekitar 100 tipe bakteri *S. pneumoniae* yang dapat menyebabkan penyakit dan berkaitan dengan kasus-kasus fatal serta resistensi antibiotik. Saat ini, telah tersedia dua jenis vaksin yang dapat digunakan untuk pencegahan infeksi bakteri *S. pneumoniae*, yakni vaksin polisakarida (PPSV23) dan vaksin konjugasi (PCV). Penggunaan vaksin polisakarida

diindikasikan bagi individu ≥ 60 tahun, sementara vaksin konjugasi dapat diberikan pada anak-anak ≤ 5 tahun dan orang dewasa ≥ 50 tahun. Namun, pada bulan Mei 2022, vaksin PCV13 di Indonesia telah mendapatkan persetujuan untuk dapat diberikan pada semua usia (1).

PNEUMONIA PNEUMOKOKUS

Penyakit pneumokokal dapat dibedakan menjadi penyakit yang invasif dan non-invasif yang masing-masing secara berurutan ditandai dengan kejadian bakteremia dan otitis media. Beban penyakit pneumonia non-invasif yang terbesar berasal dari pneumonia komunitas *Community Acquired Pneumonia* (CAP), dan berbagai laporan menunjukkan bahwa *Streptococcus pneumoniae* menjadi bakteri patogen penting yang berkaitan dengan kejadian CAP pada orang dewasa. *S. pneumoniae* merupakan bakteri diplococcus gram positif yang memiliki struktur berupa kapsul polisakarida. Kapsul inilah yang menentukan serotipe dari bakteri tersebut serta berfungsi sebagai faktor virulensinya. Oleh karena itu, kapsul polisakarida inilah yang kemudian digunakan sebagai target vaksin (2,3).

Pneumonia pneumokokus rentan menyerang anak-anak serta individu dengan penurunan fungsi imun seperti lansia dan orang dewasa dengan kondisi medis tertentu. Pada dasarnya, orang dewasa sehat pun tetap memiliki risiko terhadap pneumonia, namun risikonya tidak setinggi pada orang dewasa dengan penyakit kronis dan orang tua ≥ 50 tahun. Sebuah penelitian pada populasi di Jerman tahun 2009-2012 menggambarkan risiko pneumonia pada berbagai kelompok dan kondisi medis tertentu (Gambar 1) (4).



Gambar 1. Pneumonia pada orang dewasa ≥ 18 tahun (semua etiologi) di Jerman (2009-2012) (4).

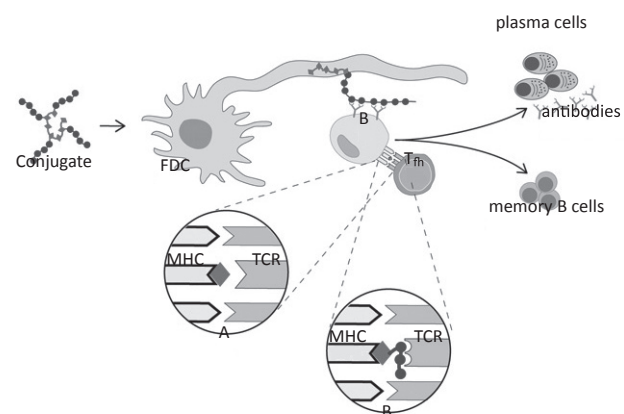
Di Eropa, *Streptococcus pneumoniae* dengan serotipe 8, 3, 19A, 22F, 12F, 9N, 15A, 10A, 23B, 6C, dan 11A merupakan penyebab penyakit pneumokokal yang umum pada semua kelompok usia. Sekitar 70% kasus penyakit pneumokokal yang invasif disebabkan oleh salah satu dari sebelas serotipe tersebut. Pada seluruh kelompok usia pasien yang terinfeksi bakteri pneumokokus, prevalensi tertinggi disebabkan oleh

bakteri dengan serotipe 8 dan 3. Berdasarkan studi Said *et al*, tahun 2017, serotipe tersebut prevalensinya semakin meningkat dari tahun 2014 hingga 2018. Di Indonesia sendiri, sebuah penelitian awal melaporkan bahwa serotipe dengan prevalensi terbanyak menyebabkan infeksi antara lain 6A/B (22%), 23F (12%), 19F (9%), 15B/C (8%), 11A (4%), 19A (3%), 14 (3%), dan 3 (2%) (2,5).

VAKSIN PNEUMOKOK

Saat ini, telah dikembangkan dua jenis vaksin pneumokok sebagai strategi dalam mengurangi angka kejadian infeksi oleh bakteri *S. pneumoniae* yakni vaksin polisakarida dan vaksin konjugasi (PCV). Sejak pertama kali dikembangkan, keduanya telah mengalami perkembangan yang signifikan pada jumlah serotipe bakteri yang terkandung di dalam vaksin. Vaksin polisakarida yang saat ini digunakan adalah vaksin 23-valen yang melindungi dari 78%, 76%, dan 66% kasus infeksi pneumokokal yang invasif pada kelompok usia 18-49 tahun, 50-64 tahun, dan di atas 65 tahun. Vaksin ini terbuat dari polisakarida bakteri yang dipurifikasi dengan serotipe bakteri yang terkandung pada vaksin tersebut. Sementara itu, vaksin konjugat yang saat ini digunakan adalah PCV10 dan PCV13. Serotipe yang terkandung pada PCV13 melindungi dari 53%, 49%, dan 44% penyakit pneumokokal invasif pada kelompok umur 8-49 tahun, 50-64 tahun, dan di atas 65 tahun (3).

Vaksin PCV13 terbuat dari polisakarida yang dikonjugasikan dengan protein carrier. Konjugasi ini memungkinkan vaksin PCV13 untuk menstimulasi respon imun sel T yang akan membantu dalam produksi antibodi sel B sehingga terbentuk suatu memori imun. Hal inilah yang menjadi keunggulan dari vaksin konjugasi, yaitu dapat menginduksi memori imun dan bersifat imunogenik pada anak di bawah 2 tahun.



Gambar 2. Interaksi vaksin konjugasi dengan *Follicular Dendritic Cell* (FDC) menstimulasi respon imun sel T yang menginduksi produksi sel B dan sel plasma (6).



Ketika vaksin konjugasi diberikan, sel B yang mengenali polisakarida yang dikonjugasikan akan mengambil dan menginternalisasi polisakarida tersebut. Konjugasi tersebut kemudian akan diproses, dan peptida yang berasal dari protein *carrier* akan dimuat di dalam kompleks histokompatibilitas utama dan disajikan kepada sel T. Oleh karena itu, dengan digunakannya vaksin konjugasi, sel T yang memiliki peran dalam menginduksi produksi sel B dan sel plasma yang menghasilkan antibodi spesifik polisakarida akan terstimulasi, seperti yang tersaji pada Gambar 2 (6).

Imunogenisitas dan keamanan vaksin PCV13 pada individu usia 18-103 tahun (dengan ataupun tanpa vaksinasi PPSV23 sebelumnya) telah dilakukan pada setidaknya 18 studi. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa imunogenisitas dari PCV13 tidak bersifat inferior dari yang ditimbulkan oleh PPSV23. Keamanan vaksin PCV13 konsisten pada seluruh populasi, termasuk pada populasi yang sebelumnya telah melakukan vaksinasi menggunakan PPSV23. Pada *Clinical Trial* no 6115A1-004, imunogenisitas dari PCV13 diukur menggunakan *Opsonophagocytic Activity* (OPA) titer yang menggambarkan kemampuan serum antibodi untuk mengeliminasi pneumokokus dengan cara mendukung terjadinya fagositosis yang dimediasi oleh terbentuknya komplemen. OPA Geometric Mean Titers (GMT) terhadap ketigabelas serotipe vaksin yang diperiksa 1 bulan setelah vaksinasi pada individu usia 18-29, 30-29, dan 40-49 tahun tidak lebih rendah dari respon kelompok dewasa tua usia 60-64 tahun. Bahkan pada 12 serotipe di antaranya, respon imun pada kelompok usia 18-49 secara signifikan lebih baik dari kelompok usia 60-64 tahun. OPA GMT paling tinggi dihasilkan oleh kelompok usia 18-29 tahun, sedangkan yang terendah dihasilkan oleh kelompok usia 60-64 tahun. Berdasarkan hasil yang didapat dari *clinical trial* tersebut, vaksin PCV13 kini tidak lagi hanya diindikasikan bagi anak-anak di bawah 2 tahun dan orang dewasa di atas 50 tahun, namun dapat diberikan pada semua kelompok usia (7).

PERLUASAN INDIKASI PCV13 DI INDONESIA

Pada bulan Mei 2022, BPOM telah menyetujui penggunaan vaksin PCV13 pada rentang usia yang lebih luas, yakni pada anak-anak usia 6-18 tahun dan orang dewasa 19-49 tahun. Perluasan indikasi ini salah satunya berdasarkan berbagai data keamanan dan efektivitas penggunaan PCV13 pada kelompok usia tersebut. Anak-anak usia di bawah 2 tahun biasanya membutuhkan 3 dosis primer dengan 1 dosis penguat. Sementara itu untuk anak dan remaja usia 2-17 tahun beserta orang dewasa, hanya 1 dosis suntikan yang dibutuhkan. Pada populasi khusus, yaitu pada orang yang berisiko lebih tinggi mengalami infeksi pneumokokus,

dapat menerima setidaknya dua dosis vaksin PCV13. Vaksin konjugat ini hanya diberikan secara intramuskular dan tidak dapat dicampur dengan vaksin lain dalam alat suntik yang sama (8).

PENUTUP

Pneumonia pneumokokus merupakan salah satu penyakit dengan mortalitas dan morbiditas tertinggi terutama pada kelompok usia di bawah 2 tahun dan di atas 50 tahun. Vaksin PCV13 sebagai salah satu solusi bagi pencegahan infeksi bakteri pneumokokus, semula hanya diindikasikan bagi anak-anak ≤ 5 tahun dan orang dewasa ≥ 50 tahun. Namun berdasarkan studi, respon imun pada kelompok usia yang lain tidak lebih rendah dari kelompok ≥ 50 tahun. Pada bulan Mei 2022, BPOM telah memberikan persetujuan untuk perluasan indikasi Vaksin PCV13 bagi semua usia, dan saat ini vaksin PCV13 telah tersedia dan dapat dilayani di cabang Klinik Prodia.

Amadea Risanggita Kinanthi

Rujukan:

1. Theilacker C, Fletcher MA, Jodar L, Gessner BD. PCV13 Vaccination of Adults against Pneumococcal Disease: What We Have Learned from the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Microorganisms*. 2022; 10(1):127.
2. Said WF, Sukoto E, Khoeri MM, Kumalawati J, Safari D. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients in Jakarta, Indonesia. *J. Infect. Public Health*. 2017;10: 833-35.
3. CDC. Pneumococcal Disease. 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>. Diakses pada 1 Oktober 2022.
4. Pelton SI, Shea KM, Farkouh RA, et al. Rates of pneumonia among children and adults with chronic medical conditions in Germany. *BMC Infect Dis*. 2015;15:470.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report for 2018: invasive pneumococcal disease. September 8, 2020. Accessed October 3rd, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018>.
6. Rappuoli R, de Gregorio E, Costantino P. On the Mechanism of Conjugate Vaccines. *PNAS*. 2018;116(1): 14-16.
7. Local Product Document Prevenar-13. PT Pfizer Indonesia. 2022.
8. Patient Information Leaflet Prevenar 13. 2022.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2022

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 Tbk
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

November 2022 - PR0005815