



Mutasi Faktor II dan
Faktor V Leiden pada
Gangguan Trombosis

1

Pemanfaatan dan Aplikasi Klinis
dari MTHFR Genotyping

3

Penapisan Kolonisasi Bakteri
Grup B Streptococcus Penyebab
Infeksi Neonatal pada Bayi

6



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2024

MUTASI FAKTOR II DAN FAKTOR V LEIDEN PADA GANGGUAN TROMBOSIS

PENDAHULUAN

Venous thromboembolism (VTE) adalah suatu kondisi terbentuknya gumpalan darah pada pembuluh darah vena sehingga aliran darah menjadi terhambat dan dapat menyebabkan komplikasi serius. Gumpalan darah dapat terjadi pada vena dalam, seperti pada bagian kaki, selangkangan, atau lengan (disebut dengan *Deep Vein Thrombosis* atau DVT), atau pada pembuluh darah yang menuju paru-paru (disebut dengan *Pulmonary Embolism* atau PE). Terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya VTE, di antaranya kondisi klinis, jenis kelamin, usia, gaya hidup, dan faktor genetik (1). Dua jenis varian genetik yang paling umum dan banyak dipelajari sebagai faktor risiko VTE adalah Faktor II c.*97G>A dan Faktor V Leiden (FVL) (2).

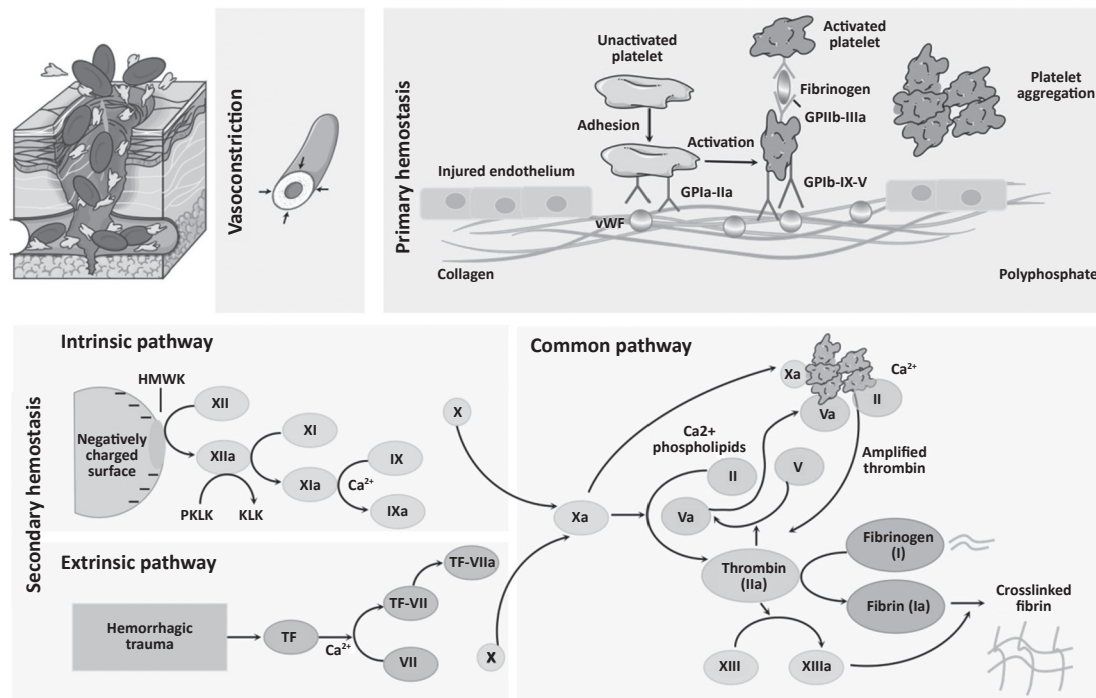
HEMOSTASIS DAN FAKTOR KOAGULASI YANG TERLIBAT

Proses koagulasi darah adalah suatu rangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan banyak protein plasma yang dikenal sebagai faktor koagulasi darah. Kaskade koagulasi, juga dikenal sebagai hemostasis sekunder, adalah

serangkaian proses yang terjadi sebagai respons terhadap perdarahan yang disebabkan oleh cedera jaringan (1). Proses ini melibatkan aktivasi serangkaian faktor pembekuan, yaitu protein yang terlibat dalam pembekuan darah, seperti Faktor II dan Faktor V (3).

Faktor II, atau protrombin, adalah protein plasma yang diubah menjadi bentuk aktifnya, trombin (Faktor IIa), melalui pembelahan dengan aktivasi Faktor X (Xa). Trombin memainkan peran penting dalam proses koagulasi, karena bertanggung jawab untuk mengubah fibrinogen (Faktor I) menjadi fibrin, yang merupakan komponen utama pembekuan darah. Faktor V, juga dikenal sebagai Proaccelerin atau faktor labil, berfungsi dalam sistem koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Faktor V bertindak sebagai katalis dalam pembelahan protrombin menjadi trombin aktif. Kekurangan Faktor V dapat menyebabkan kondisi yang disebut parahemofilia (4).

Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur, yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik, yang akhirnya menyatu menjadi jalur umum yang melibatkan Faktor X, Faktor V, PF 3, protrombin, dan fibrinogen. Pada jalur ekstrinsik, cedera jaringan memaparkan faktor jaringan (Faktor III) ke darah. Faktor jaringan kemudian berikatan dengan kalsium dan Faktor VIIa untuk mengaktifkan Faktor X. Faktor VII terdapat dalam darah dan membutuhkan vitamin K untuk diaktifkan. Sementara itu jalur intrinsik dimulai ketika Faktor XII atau faktor Hageman terpapar kolagen, kalikrein, dan kininogen dengan berat molekul tinggi (HMWK) dan selanjutnya diaktifkan. Faktor XIIa mengaktifkan Faktor XI menjadi XIa. Dengan ion kalsium, Faktor XIa mengaktifkan Faktor IX. Kemudian, Faktor IXa, Faktor VIIIa, dan kalsium



Gambar 1. Skema Mekanisme Kompleks Hemostasis Pembuluh Darah (3).

membentuk kompleks untuk mengaktifkan Faktor X. Faktor VIII ditemukan dalam darah dan sering diaktifkan oleh trombin (Faktor IIa). Jalur umum dimulai ketika Faktor Xa, Va, dan kalsium berikatan bersama, membentuk kompleks protrombinase. Kompleks protrombinase kemudian mengaktifkan protrombin (Faktor II) menjadi trombin (Faktor IIa). Selanjutnya trombin memecah fibrinogen (Faktor I) menjadi fibrin (Faktor Ia). Setelah itu, trombin memecah faktor penstabil (Faktor XIII) menjadi XIIIa. Faktor XIIIa berikatan dengan kalsium untuk kemudian membuat ikatan silang fibrin untuk menstabilkan bekuan (Gambar 1) (3). Secara keseluruhan, proses pembekuan darah merupakan mekanisme tubuh yang kompleks dan vital untuk mencegah kehilangan darah berlebihan saat terjadi cedera. Faktor II dan V memainkan peran penting dalam proses ini, sehingga memahami fungsi serta adanya variasi genetik sangat penting dalam pemahaman kita tentang gangguan hemostasis (5).

PEMERIKSAAN VARIASI GENETIK FAKTOR II c.97*G>A DAN FAKTOR V LEIDEN SEBAGAI PENANDA GANGGUAN TROMBOSIS

Faktor II (c.*97G>A; rs1799963) atau yang dikenal juga dengan protrombin G20210A terjadi karena adanya *Single Nucleotide Variant* (SNV) pada 3'UTR dari gen F2 yang mengodekan faktor II koagulasi (protrombin). Dengan adanya varian ini, regulasi efisiensi 3' end processing dari prekursor messenger RNA (pre-mRNA) meningkat sehingga menyebabkan bertambahnya akumulasi premRNA dan sintesis protein protrombin. Peningkatan konsentrasi protrombin

dapat terjadi hingga 30% pada individu heterozigot dan 70% pada individu homozigot. Protrombin akan diubah menjadi trombin dengan bantuan faktor Va, faktor Xa, kalsium, dan fosfolipid. Oleh karena itu, peningkatan protrombin akan berdampak pada meningkatnya risiko pembekuan darah (trombofilia). Individu dengan varian faktor II heterozigot berisiko 2 hingga 4 kali lebih tinggi mengalami VTE dibandingkan individu normal, dan angka ini diduga lebih tinggi pada individu dengan mutasi homozigot (5,6).

FVL (c.1601G>A; rs6025) terjadi karena adanya SNV pada gen F5 yang mengodekan faktor V koagulasi (Proaccelerin atau faktor labil). Hal ini menyebabkan perubahan asam amino arginin pada posisi 534 menjadi glutamin (p.Arg534Gln). Varian ini sebelumnya dikenal juga sebagai G1691A or Arg506Gln (R506Q). Pada sistem koagulasi normal, faktor Va akan diinaktivasi oleh *activated protein C* (APC) melalui pemotongan pada posisi p.Arg534, p.Arg334 dan p.Arg707. Akan tetapi, FVL menyebabkan APC tidak dapat mengenali situs pemotongan p.Arg534, atau dikenal juga dengan resistensi APC. Akibatnya, inaktivasi faktor V pada aliran darah berjalan lebih lambat dari yang seharusnya dan terjadi peningkatan trombin. FVL ditemukan pada 90-95% pasien yang mengalami resistensi APC. Dibandingkan dengan individu normal, risiko VTE meningkat sebesar 4 hingga 7 atau 8 kali pada individu dengan FVL heterozigot dan 80 kali pada individu dengan FVL homozigot. Pada individu yang membawa varian faktor II dan faktor V, risiko VTE meningkat sebesar 20 kali dibandingkan individu tanpa kedua varian, atau meningkat sebesar 4 kali dibandingkan individu dengan FVL saja (5,6).



Menurut pedoman American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) tahun 2018 tentang pemeriksaan laboratorium untuk VTE, pemeriksaan mutasi faktor II c.97G>A dan faktor V Leiden direkomendasikan dalam beberapa kondisi berikut:

- Pasien yang mengalami kejadian VTE idiopatik (*unprovoked*) pertama, terutama pada usia <50 tahun.
- Pasien yang mengalami VTE pada lokasi yang tidak biasa (seperti pada portal hati, mesenterium, vena otak).
- Pasien yang mengalami VTE berulang.
- Pasien yang memiliki riwayat VTE dengan 2 orang atau lebih anggota keluarga dengan riwayat VTE atau 1 orang kerabat tingkat pertama yang mengalami VTE pada usia muda.
- Pasien dengan aktivitas resistensi APC rendah (2).

Pedoman yang sama menganjurkan untuk mempertimbangkan pemeriksaan dalam kondisi berikut:

- Perempuan berusia <50 tahun yang merokok dan memiliki riwayat infark miokard akut.
- Individu dengan saudara kandung dengan varian faktor II c.97G>A dan faktor V Leiden, karena memiliki risiko 1:4 membawa varian homozigot.
- Wanita hamil atau yang sedang merencanakan kehamilan yang tidak memiliki gejala VTE, namun memiliki kerabat tingkat pertama dengan VTE idiopatik atau VTE yang dipicu oleh kehamilan atau penggunaan kontrasepsi.
- Wanita hamil atau yang sedang merencanakan kehamilan atau penggunaan estrogen, yang memiliki kerabat tingkat pertama dengan riwayat VTE dan diketahui sebagai pembawa varian faktor II c.97G>A dan faktor V Leiden.
- Wanita hamil atau yang sedang merencanakan kehamilan yang pernah mengalami VTE yang tidak terkait estrogen atau VTE yang dipicu oleh faktor risiko minor, karena kedua varian dapat mempengaruhi trombofilaksis terkait kehamilan.

PENUTUP

Pemeriksaan Mutasi Prothrombin (F2 gene c.20210G>A) dan Mutasi Faktor V Leiden (F5 gene c.1691G>A) yang dikerjakan di Prodia mendeteksi DNA dari sampel darah menggunakan metode microarray. Pemeriksaan ini menggunakan panel Prodia Genome Array (PGA) berbasis Illumina Infinium High-Throughput (HTS) Assay, yaitu suatu teknik SNP *genotyping* yang dilakukan pada platform *bead-based microarray* secara *high-throughput* dengan sensitivitas dan spesifisitas analitik >99%. Kedua pemeriksaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi mengalami VTE berdasarkan kedua varian genetik tersebut dan diharapkan dapat membantu dalam manajemen klinis yang tepat untuk mengurangi risiko terjadinya pembekuan darah berlebihan, seperti penggunaan antikoagulan, terapi heparin, atau pengaturan pola hidup sehat.

Bena Zaira

Referensi:

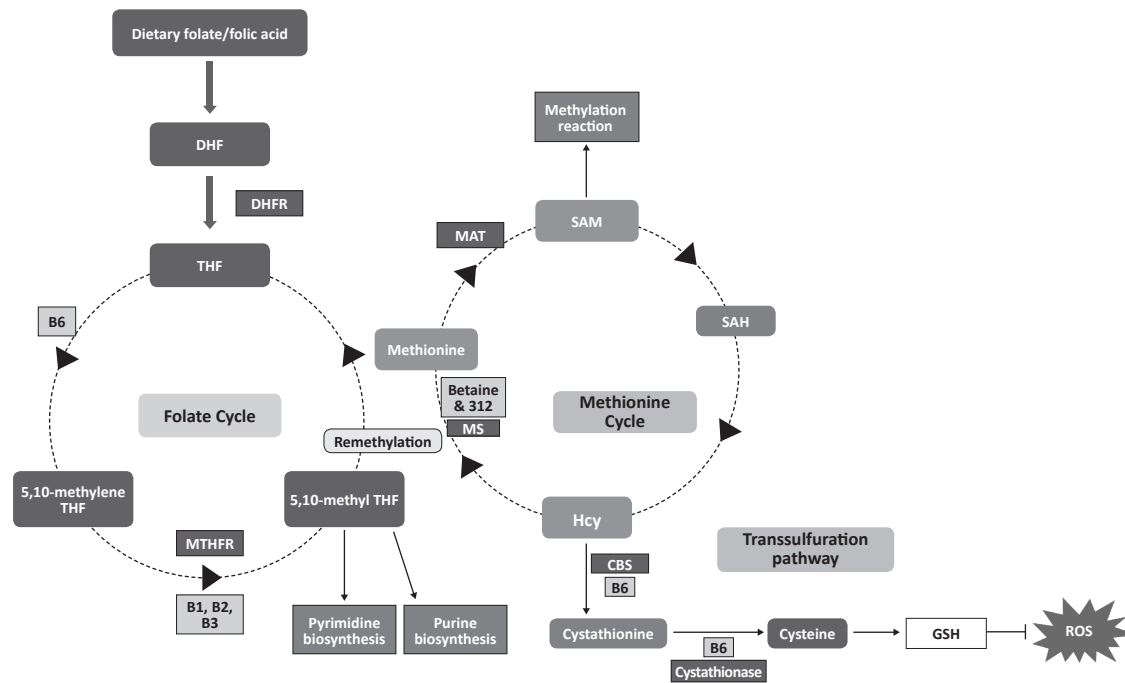
1. Serhal M, Barnes GD. Venous thromboembolism: A clinician update. *Vascular Medicine*. 2019;24(2):122-31.
2. Zhang S, Taylor AK, Huang X, et al. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.*97G>A), 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(12):1489-98.
3. Du J, Wang J, Xu T, Yao H, Yu L, Huang D. Hemostasis Strategies and Recent Advances in Nanomaterials for Hemostasis. *Molecules*. 2023; 28(13):5264.
4. Chinnaraj M, Planer W, Pozzi N. Structure of Coagulation Factor II: Molecular Mechanism of Thrombin Generation and Development of Next-Generation Anticoagulants. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:281.
5. Zhu XJ, Liu ZY, Wang PW, et al. Congenital thrombophilia in East-Asian venous thromboembolism population: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(6):102157. Published 2023 Aug 2
6. Badescu MC, Butnariu LI, Costache AD, et al. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia-A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1371.

PEMANFAATAN DAN APLIKASI KLINIS DARI MTHFR GENOTYPING

PENDAHULUAN

Metilentetrahidrofolat reduktase (MTHFR) memainkan peran sentral dalam metabolisme folat dan homosistein dengan mengkatalisis konversi yang digunakan dalam remetilasi homosistein menjadi metionin (Gambar 1). Homosistein (Hcy) adalah asam amino yang terbentuk selama metabolisme asam amino esensial metionin menjadi sistein. Konsentrasi sirkulasi Hcy yang tinggi telah diakui sebagai faktor risiko independen untuk aterosklerosis serebral, koroner, dan perifer. Konsentrasi Hcy dapat meningkat akibat adanya gangguan dari metabolisme metionin, yang disebabkan baik oleh kekurangan kofaktor vitamin tertentu atau variasi dalam gen-gen yang mengodekan metionin. Keterlibatan MTHFR dalam penyakit pertama kali diketahui pada seorang pasien dengan homosisteinuria karena defisiensi enzim MTHFR. Defisiensi MTHFR banyak ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Kekurangan dari enzim MTHFR menyebabkan peningkatan plasma Hcy total yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular (1).

Defisiensi dari MTHFR juga diketahui ditemukan pada beberapa keluarga dengan homosisteinuria. Hal ini mencetuskan bahwa adanya variasi dari gen yang menyandi



Gambar 1. Enzim dan kofaktor yang terlibat dalam metabolisme metionin dan folat (2).

enzim MTHFR menjadi salah satu faktor penyebab defisiensi dari ekspresi enzim ini. Variasi dari gen MTHFR dapat menyebabkan defisiensi MTHFR yang parah dengan aktivitas enzimatik yang berkurang hingga menghasilkan enzim hanya sekitar 20%. Variasi genetik yang paling umum adalah polimorfisme genetik, yang dikenal sebagai MTHFR C677T atau biasa disebut varian MTHFR 665C>T, karena substitusi C (sitosin) menjadi T (timin), yang menyebabkan substitusi Alanin menjadi Valin dalam protein akhir dan penurunan aktivitas enzim MTHFR dari 50%, hingga 70%. Variasi ini cukup umum, dengan frekuensi pembawa 31% hingga 39% (frekuensi homozigot 9% hingga 17%). Selain itu, variasi pada varian gen MTHFR 1286A>C juga dilaporkan dapat menyebabkan defisiensi dari enzim MTHFR (1,2)

MANIFESTASI KLINIS DARI VARIAN GEN MTHFR

Banyak penelitian telah melaporkan adanya hubungan antara polimorfisme MTHFR dengan sejumlah kondisi termasuk autisme, skizofrenia, penyakit jantung, cacat tabung saraf janin, hasil kehamilan buruk (misalnya kelahiran prematur), dan kanker kolorektal (Gambar 2) (2,3).

1. Hiperhomosisteinemia

Hiperhomosisteinemia diketahui berhubungan dengan kecenderungan peningkatan risiko trombotik telah dianggap sebagai faktor risiko untuk penyakit arteri koroner dan aterosklerosis. Hiperhomosisteinemia ringan hingga sedang disebabkan oleh faktor genetik

seperti mutasi dalam gen MTHFR atau karena faktor lingkungan seperti kekurangan vitamin B12 atau asam folat. Mutasi dalam gen MTHFR mengurangi aktivitas enzim sehingga meningkatkan Hcy plasma, dan efek ini dapat dikompensasi dengan suplementasi folat, yang merupakan kofaktor penting dalam konversi Hcy menjadi metionin. Tiga gen utama MTHFR, beta-sintase cystathionine (CBS), dan sintase metionin (MS) serta variasi genetiknya memengaruhi metabolisme Hcy menyebabkan hiperhomosisteinemia (3).

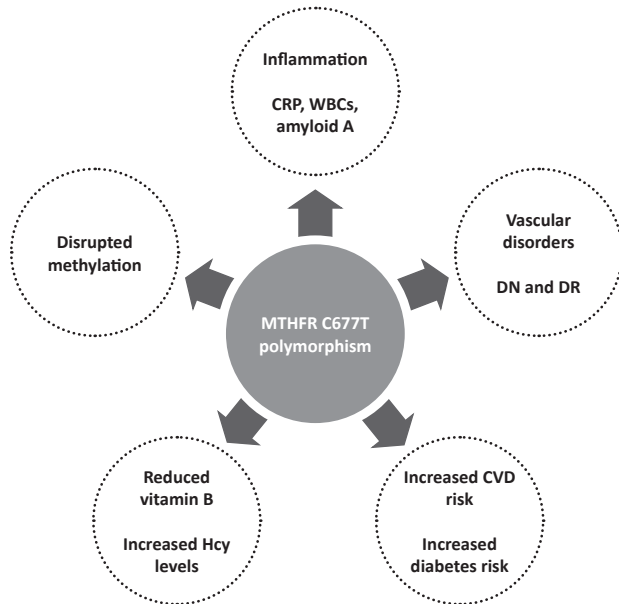
2. Gangguan Kardiovaskular

Banyak studi telah melaporkan hubungan antara polimorfisme gen MTHFR, peningkatan konsentrasi Hcy, dan komplikasi kardiovaskular. Sebuah meta-analisis membuktikan hubungan antara peningkatan Hcy plasma dan peningkatan risiko stroke hemoragik. Individu dengan polimorfisme C677T memiliki peningkatan risiko penyakit jantung, mutasi ini juga menyebabkan adanya peningkatan risiko nefropati diabetik pada populasi Kaukasia dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) dan polimorfisme C677T. Selain itu, sebuah studi melaporkan bahwa polimorfisme gen MTHFR homozigot C677T berhubungan dengan peningkatan tiga kali lipat dalam risiko perkembangan penyakit kardiovaskular dini (3).

3. Defisiensi Folat dan Cacat Tabung Syaraf Janin

Asam folat adalah vitamin yang diperlukan oleh tubuh untuk fungsi sehari-hari. Asam folat juga dibutuhkan dalam dosis yang lebih tinggi selama kehamilan, di mana senyawa ini memiliki peran penting dalam mencegah terbentuknya cacat tabung saraf. Kekurangan folat

dapat menyebabkan glossitis, diare, lesi gastrointestinal, anemia, dan pertumbuhan yang buruk. Enzim MTHFR terlibat dalam konversi 5,10-metilentetrahidrofolat menjadi 5-metiltetrahidrofolat, yang merupakan bentuk utama folat yang beredar dalam darah. Polimorfisme pada gen penyandi enzim MTHFR terutama mutasi homozigot dapat berpengaruh secara signifikan dan mengganggu metabolisme dari asam folat sehingga berpotensi menyebabkan peningkatan risiko cacat tabung saraf pada janin (4).



Gambar 2. Potensi efek dari polimorfisme MTHFR pada beberapa keadaan penyakit (2).

PENGOBATAN DAN PILIHAN TERAPI

Salah satu pengobatan yang dapat dilakukan pada individu dengan defisiensi enzim MTHFR adalah dengan memberikan suplementasi vitamin B. Suplementasi vitamin B sangat penting selama kehamilan jika salah satu dari kedua orang tua homozigot untuk polimorfisme gen MTHFR C677T, karena polimorfisme ini telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian cacat tabung saraf yang terkait dengan status folat rendah. Suplementasi vitamin B dapat melindungi terhadap penurunan neurokognitif pada pasien yang kekurangan MTHFR. Sebuah penelitian membuktikan bahwa penggunaan vitamin B sebagai pilihan terapi selama kehamilan dapat meningkatkan kelangsungan hidup keturunan dan mengurangi infertilitas pada model tikus *knockout* gen MTHFR.

Suplementasi folat juga dapat menstabilkan aktivitas enzim pada individu dengan polimorfisme C677T. Hal ini dibuktikan dengan adanya penelitian yang menunjukkan adanya manifestasi dari polimorfisme C677T dan hiperhomosisteinemia muncul pada pasien dengan

konsentrasi asam folat yang rendah. Suplementasi folat dan vitamin B12 menunjukkan efek perlindungan pada efek samping dari mutasi MTHFR. Penggunaan terapi vitamin, bersamaan dengan makanan medis, untuk meningkatkan fungsi siklus satu karbon dan mencegah timbulnya dan progresi komplikasi dari polimorfisme MTHFR (2).

PEMERIKSAAN MTHFR GENOTYPING

Pemeriksaan MTHFR genotyping dilakukan dengan mengambil sampel darah individu, pemeriksaan ini digunakan untuk mengetahui mutasi gen MTHFR yang paling umum yaitu C677T dan A1298C. Dengan melakukan pemeriksaan tersebut dapat mengetahui penyebab dari adanya gangguan Hcy dan skrining apakah ada perubahan gen MTHFR yang menyebabkan peningkatan Hcy dalam darah serta memperkirakan risiko pembekuan darah atau penyakit jantung serta gangguan lain yang dapat disebabkan dari adanya polimorfisme gen MTHFR (5).

PENUTUP

Sebagai kesimpulan, adanya polimorfisme dalam gen MTHFR cukup berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular dan gangguan yang terkait dengan diabetes, seperti retinopati dan nefropati, serta gangguan yang berhubungan dengan defisiensi folat. Deteksi polimorfisme dari genetik ini berfungsi sebagai skrining dan dapat menjadi pemeriksaan yang potensial untuk menentukan perkembangan dan progresi beberapa penyakit.

Matthew Justyn

Referensi:

1. Paradkar MU, Padate B, Shah SA, Vora H, Ashavaid TF. Association of genetic variants with hyperhomocysteinemia in Indian patients with thrombosis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2019 Aug 30;35(4):465-73.
2. Raghubeer, S.; Matsha, T.E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients* 2021, 13, 4562.
3. Zhang S-Y, Xuan C, Zhang X-C, Zhu J, Yue K, Zhao P, et al. Association between MTHFR gene common variants, serum homocysteine, and risk of early-onset coronary artery disease: A case-control study. *Biochem. Genet.* 2019 Sept 24;58(2):245-56.
4. Tabatabaei RS, Fatahi-Meibodi N, Meibodi B, Javaheri A, Abbasi H, Hadadan A, et al. Association of FETAL MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects: A systematic review and update meta-analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020 Jun 14;41(2):225-41.
5. Barretta F, Uomo F, Fecarotta S, Albano L, Crisci D, Verde A, et al. Contribution of genetic test to early diagnosis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency: The experience of a reference center in Southern Italy. *Genes.* 2023 Apr 26;14(5):980.



PENAPISAN KOLONISASI BAKTERI GRUP B STREPTOCOCCUS PENYEBAB INFEKSI NEONATAL PADA BAYI

PENDAHULUAN

Grup B Streptococcus (GBS) merupakan suatu kelompok bakteri yang dikelompokkan berdasarkan pengelompokan Lancefield. *Streptococcus agalactiae* merupakan spesies yang merepresentasikan kelompok tersebut. Pada dasarnya *Streptococcus agalactiae* merupakan flora normal yang terdapat pada saluran gastrointestinal dan genitourinari. Sebagai organisme komensal yang bersifat oportunistik, patogen GBS dapat berubah dari *asymptomatic carriage* menjadi invasif dan menyebabkan infeksi parah. Kolonisasi pada ibu hamil merupakan faktor risiko utama terjadinya infeksi neonatal terutama selama persalinan atau ketika pecah ketuban (1,2).

Transmisi secara vertikal dari ibu hamil kepada bayinya terjadi pada sekitar 41% hingga 72% kasus kehamilan. Di luar angka tersebut, terdapat 1%-12% bayi dengan kolonisasi yang dilahirkan oleh ibu yang tidak mengalami kolonisasi GBS. Namun, ibu hamil yang memiliki kolonisasi berat pada saluran genitalnya (>10 CFU/mL) cenderung akan meningkatkan kemungkinan transmisi dan kolonisasi berat pada bayi baru lahir. Bayi yang mengalami kolonisasi berat berisiko mengalami *Early* ataupun *Late Onset GBS Disease*. Pada tahun 1990, berdasarkan *CDC's active bacterial surveillance*, insidensi infeksi GBS mencapai 1,8 kasus per 1000 kelahiran hidup (1,3).

KOLONISASI MATERNAL DAN *EARLY* MAUPUN *LATE ONSET GBS DISEASE*

Bakteri Grup B Streptococcus yang direpresentasikan oleh *Streptococcus agalactiae* merupakan bakteri gram positif fakultatif. Pada perempuan, bakteri ini merupakan komponen fisiologis dari mikrobiom saluran gastrointestinal dan vagina. Saluran gastrointestinal merupakan reservoir dari GBS dan menjadi sumber terjadinya kolonisasi. Kolonisasi GBS pada vaginal-rektal dapat terjadi secara berselang (*intermittent*), sementara (*transitory*), ataupun terus-menerus (*persistent*). Pada kondisi tertentu, bakteri yang bersifat asimtomatik ini dapat berubah menjadi patogen yang invasif penyebab infeksi saluran kemih (ISK) pada ibu hamil, infeksi intraamnion, serta endometritis yang berasosiasi dengan kelahiran prematur dan juga lahir mati. Studi *systematic review* tahun 2017 menunjukkan bahwa, apabila terbukti terjadi kolonisasi GBS pada ibu hamil, maka hal tersebut

meningkatkan risiko kelahiran prematur dengan risiko relatif sebesar 1.98; 95% CI (3,4).

Pada tahun 1970, infeksi GBS menjadi salah satu penyebab penting terjadinya morbiditas dan mortalitas perinatal pada bayi baru lahir. Terdapat dua gejala klinis berbeda pada kasus infeksi GBS invasif yang dapat dikategorikan menjadi *Early Onset Disease* (EOD) dan *Late Onset Disease* (LOD). EOD mengacu pada kejadian infeksi yang terjadi pada rentang tujuh hari pasca kelahiran. EOD dapat terjadi secara sekunder melalui transmisi vertikal antara ibu dan bayi, aspirasi bayi atau janin selama kehamilan atau kelahiran, maupun keduanya, yang dikarakterisasi melalui kejadian sepsis, pneumonia, dan meningitis. Pada umumnya, manifestasi EOD terjadi pada 12-48 jam pasca melahirkan. Sebaliknya, LOD mengacu pada kejadian infeksi yang terjadi pada rentang usia 7 hari hingga 2 atau 3 bulan pasca kelahiran. Umumnya LOD dikarakterisasi melalui munculnya bakteremia, meningitis, maupun infeksi pada suatu organ atau jaringan. Penyebab utama dari LOD adalah transmisi horizontal dari ibu, namun selain itu, LOD juga dapat terjadi karena didapatkan di rumah sakit (*hospital acquired*) maupun di komunitas (*community acquired*). Dengan adanya kondisi ini, dibuatlah suatu pedoman yang didesain untuk menurunkan risiko EOD akibat GBS yang merupakan salah satu penyebab utama terjadinya EOD pada bayi baru lahir (3).

FAKTOR RISIKO *EARLY ONSET DISEASE* AKIBAT GRUP B STREPTOCOCCUS

Kolonisasi vaginal-rektal GBS pada ibu hamil pada periode intrapartum merupakan faktor risiko utama dari terjadinya EOD akibat GBS. Selain itu, terdapat berbagai faktor risiko lain yang meliputi kelahiran di bawah 37 minggu, berat badan bayi lahir rendah, pecah ketuban dalam waktu yang lama, infeksi intraamniotik, usia ibu hamil muda, serta ibu yang berasal dari ras kulit hitam (3).

Umumnya, 50% perempuan hamil yang mengalami kolonisasi GBS akan mentransmisikan bakteri tersebut kepada bayinya. Sebanyak 1%-2% yang tidak mendapatkan penanganan menggunakan antibiotik profilaksis akan berkembang menjadi EOD akibat GBS. Sebanyak 72% kasus EOD akibat GBS terjadi pada bayi lahir cukup bulan. Namun, tingkat mortalitas dan morbiditas akibat EOD GBS pada bayi lahir prematur lebih tinggi (3).

PEDOMAN SKRINING KOLONISASI GRUP B STREPTOCOCCUS PADA IBU HAMIL

Pada tahun 1980-an, untuk menurunkan angka kejadian EOD akibat bakteri Grup B Streptococcus, diterapkan rekomendasi pemberian *Intrapartum Antibiotic Prophylaxis* (IAP).



Antibiotik profilaksis direkomendasikan untuk diberikan pada perempuan yang bayinya dinilai berisiko mengalami infeksi invasif akibat bakteri GBS. Rekomendasi tersebut sangat efektif mencegah EOD akibat GBS, dengan potensi efikasi pemberian penisilin sebagai profilaksis mencapai 80%. Penerapan IAP ini juga telah menurunkan kejadian infeksi neonatal dari 2-3/1000 kelahiran hidup menjadi 0.23/1000 kelahiran hidup. Meski efektif menurunkan EOD, namun IAP tidak secara langsung dapat diadaptasi secara luas penggunaannya. Hal ini karena masih terdapat tantangan mengenai cara terbaik dalam menentukan siapa yang perlu menerima antibiotik profilaksis. Pemberlakuan IAP bagi semua ibu bersalin dianggap bukan merupakan cara terbaik karena tingginya jumlah profilaksis yang diperlukan untuk mencegah satu kasus saja. Maka dari itu, pedoman mengenai IAP terus diperbaharui untuk membatasi penggunaan profilaksis yang bertujuan mencegah transmisi vertikal GBS dari ibu kepada bayinya (3,5).

Saat ini, pedoman pencegahan infeksi GBS tidak hanya berfokus pada pemberian antibiotik profilaksis pada ibu hamil yang memiliki faktor risiko, namun juga berfokus pada rekomendasi penapisan berbasis kultur untuk penerucutan kriteria ibu hamil yang dapat menerima antibiotik profilaksis. Penapisan berbasis kultur mulai diperkenalkan oleh *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) pada tahun 1996 yang merekomendasikan untuk melakukan kultur pada semua ibu hamil dengan usia kehamilan 35-37 minggu. Rekomendasi ini mengalami pembaharuan, hingga yang terbaru pada tahun 2019, terdapat perubahan pada rentang usia kehamilan untuk melakukan penapisan, dari 35-37 minggu, menjadi 36-37 minggu (3,6).

Studi menunjukkan bahwa penapisan berbasis kultur yang dilakukan pada rentang 5 minggu sebelum kelahiran dapat memberikan derajat akurasi prediksi yang tinggi. Hasil studi juga menunjukkan jika jarak antara kultur dan kelahiran lebih dari 5 minggu, maka kemampuan prediktif pemeriksaan tersebut akan berkurang secara signifikan ($P < 0,1$). Maka dari itu, rekomendasi rentang usia kehamilan untuk penapisan mengalami penyesuaian yang didasarkan pada dua hal. Pertama, pemberian antibiotik profilaksis direkomendasikan sebagai *default* untuk kelahiran di bawah 37 minggu. Kedua, penapisan pada usia kehamilan 36-37 minggu memberikan kemungkinan hasil kultur yang lebih akurat karena memenuhi rentang 5 minggu antara kultur dan kelahiran bagi seseorang yang melahirkan di usia kehamilan 41 minggu. Di Amerika, perempuan yang melahirkan pada usia kehamilan 41 minggu atau lebih memiliki proporsi cukup tinggi, yakni 7% (3,6).

Untuk memaksimalkan pertumbuhan bakteri Grup B *Streptococcus* pada media kultur, digunakan swab tunggal untuk mengambil spesimen dari vagina dan rektal tanpa menggunakan spekulum. Spesimen diambil dari vagina terlebih dahulu dengan memasukkan swab sedalam 2 cm, lalu dengan swab yang sama, diambil spesimen dari rektal dengan memasukkan swab sedalam 1 cm melalui sfingter anal. Spesimen yang telah dikoleksi kemudian dimasukkan

ke dalam media transport *non-nutritive* seperti Amies, dan ditransportasikan ke laboratorium dalam waktu tidak lebih dari 24 jam. Kultur terhadap spesimen yang telah dikoleksi lebih dari 24 jam dapat memberikan hasil negatif palsu sehingga tidak direkomendasikan (6).

PENUTUP

Kolonisasi bakteri Grup B *Streptococcus* (GBS) pada ibu hamil merupakan faktor risiko utama terjadinya *Early Onset Disease* (EOD) pada bayi baru lahir yang dikarakterisasi melalui kejadian sepsis, pneumonia, maupun meningitis yang dapat berakibat fatal. Untuk menurunkan risiko EOD, diperlukan pemberian antibiotik profilaksis yang diberikan pada ibu hamil dengan risiko kolonisasi GBS. Identifikasi risiko kolonisasi GBS dilakukan dengan penapisan berbasis kultur pada ibu hamil dengan usia kehamilan 36-37 minggu. Kultur Grup B *Streptococcus* dilakukan dengan mengambil spesimen vagina dan rektal menggunakan swab tunggal.

Amadea Risanggita Kinanthi

Referensi:

1. Hanna M, Noor A. *Streptococcus Group B*. [Updated 2023 Jan 16]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553143/>
2. Shabayek S, Vogel V, Jamrozy D, Bentley SD, Spellerberg B. Molecular Epidemiology of Group B *Streptococcus* Colonization in Egyptian Women. *Microorganisms*. 2023; 11(1):38.
3. Prevention of Group B *Streptococcal* Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):p e51-e72.
4. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Brtlett L, et al. Preterm birth associated with Group B *Streptococcus* maternal colonization worldwide: systematic review and meta analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65:S133-42.
5. Schrag, Stephanie J. Verani, Jennifer R. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: Experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2012;31: D20-D26.
6. Filkins L, Hauser J, Robinson-Dunn B, Tibbets R, Boyanton B, Revell P on behalf of the American Society for Microbiology Clinical and Public Health Microbiology Committee, Subcommittee on Laboratory Practices. Guidelines for the Detection and Identification of Group B *Streptococcus*. *American Society for Microbiology*. 2021. Washington DC: <https://asm.org/Guideline/Guidelines-for-the-Detection-and-Identification-of>.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2024

Redaksi Kehormatan

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

Penanggung Jawab

Dr. Rina Triana, M.Farm, Apt

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Ardian Susanto, M.Farm
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si., M.Farm.Klin.
Bena Zaira, S.Si., M.Farm.Klin.
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

Maret 2024 - PR0007173