

Diagnosis dan Penatalaksanaan Melioidosis

Ade Dharmawan,* Monica Cherlady Anastasia**

* Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi FK Ukrida

** Staf Pengajar Bagian Radiologi FK Ukrida

Alamat Korespondensi : Jl. Arjuna Utara No. 6, Jakarta 11510

Abstrak

Melioidosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan akibat kontak dengan tanah dan air yang terkontaminasi oleh bakteri *Burkholderia pseudomallei*. Melioidosis terjadi secara endemik di Australia Utara dan Asia Tenggara. Infeksi dapat terjadi melalui kulit yang terabrasi, inhalasi, dan tertelan. Gejala klinisnya tidak khas, diagnosis pasti dapat ditegakkan dengan kultur mikroorganisme penyebab. Terapi antibiotika yang tepat dapat menurunkan mortalitas dan mencegah kekambuhan melioidosis.

Kata Kunci: Melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*

Abstract

Melioidosis is an infectious disease caused by contact with soil and water contaminated by the bacterium Burkholderia pseudomallei. Melioidosis occurs endemic in Northern Australia and Southeast Asia. Infections can occur by skin abrasions, inhalation and ingestion. The clinical symptoms are not typical, definitive diagnosis with cultures of microorganisms. Appropriate antibiotic therapy can reduce mortality and prevent recurrence of melioidosis.

Key Words: Melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*

Pendahuluan

Melioidosis merupakan penyakit infeksi pada manusia dan hewan yang disebabkan akibat kontak dengan tanah dan air yang terkontaminasi oleh bakteri *Burkholderia pseudomallei*.¹ *Burkholderia pseudomallei* merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang. Melioidosis, terjadi secara endemik di Australia utara dan Asia Tenggara.² Melioidosis juga muncul di Brasil dan Amerika Selatan.³ Penyakit ini sudah muncul selama 25 tahun terakhir sebagai penyebab

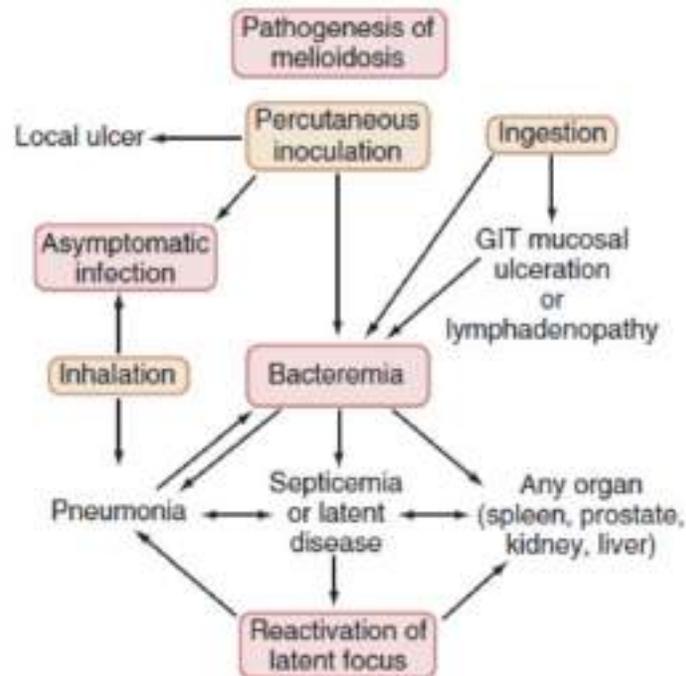
penting morbiditas dan mortalitas di negara-negara tersebut.⁴

Melioidosis pertama kali dikenali sebagai penyakit fatal "seperti *glanders*" di Myanmar pada tahun 1911 oleh Alfred Whitmore. Kesamaan genetik dari organisme penyebab *glanders*, yaitu *Burkholderia mallei*, telah dikonfirmasi dengan studi molekuler. *B. pseudomallei* sebelumnya diklasifikasikan dalam berbagai genera (misalnya, *Malleomyces*, *Pfeifferella*, *Actinobacillus*, *Bacillus*, *Pseudomonas*) namun, oleh Yabuuchi pada tahun 1992, diklasifikasikan dalam genus baru, *Burkholderia*.^{4,5}

Etiologi dan Patogenesis

B. pseudomallei adalah bakteri batang gram negatif, bersifat aerob, motil, dan oksidase positif. Mikroorganisme ini sering ditemukan pada air dan tanah di daerah endemik. Manusia dan hewan terinfeksi melalui kontak kulit dengan tanah yang terkontaminasi *B. pseudomallei*, terutama

pada kulit yang mengalami abrasi, juga dapat melalui inhalasi, maupun tertelan. Infeksi yang didapat dari laboratorium pernah ditemukan, sedangkan penyebaran dari manusia ke manusia dan infeksi dari hewan ke manusia sangat jarang terjadi.¹ Masa inkubasi melioidosis berkisar antara 1 – 21 hari dengan rata-rata sembilan hari.⁶



Gambar 1. Patogenesis Melioidosis¹

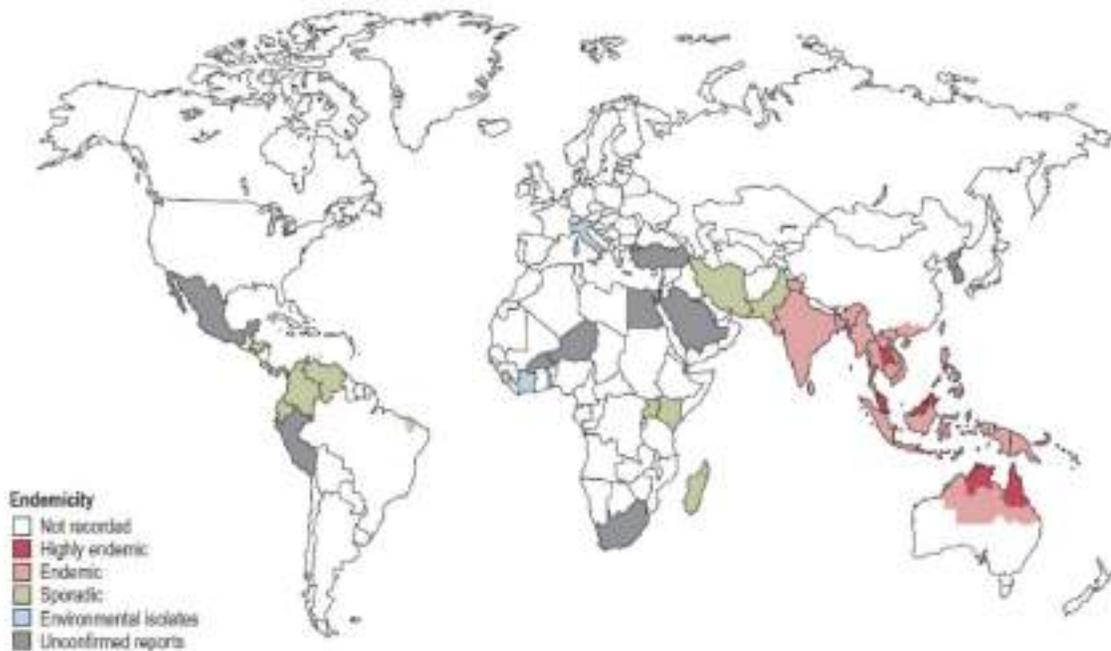
Epidemiologi

Daerah endemik utama melioidosis adalah Asia Tenggara dan Australia utara. Diperkirakan 2.000-5.000 kasus terjadi setiap tahun di Thailand, sementara hingga 50 kasus didiagnosis setiap tahunnya di Singapura dan Australia. Dalam beberapa tahun terakhir diketahui distribusi daerah endemik melioidosis telah meluas sampai mencakup Kamboja, Laos, Vietnam, Indonesia, Cina Selatan, India, Hong Kong, dan Taiwan. Kasus sporadis pernah dilaporkan dari pulau-pulau Pasifik, Afrika Tengah, Amerika Tengah dan Selatan, serta Karibia. Penyakit ini mungkin kurang terdiagnosis di banyak daerah ini, karena diperlukan fasilitas laboratorium yang relatif canggih untuk mengonfirmasi diagnosis melioidosis.⁴

Angka kejadian di Thailand bagian timur laut diperkirakan rata-rata mencapai 4,4 per 100.000 penduduk antara tahun 1987-1991, dan meningkat menjadi 21,3 per 100.000 penduduk pada tahun 1997-2006. Melioidosis saat ini menjadi penyebab kematian ketiga tersering dari penyakit infeksi, setelah HIV dan TBC.⁶ Di Banda Aceh, terdapat 4 kasus yang telah dilaporkan yang terjadi pada korban Tsunami pada tahun 2005.⁷ Melioidosis dapat menyerang semua kelompok usia, tetapi kejadian yang paling sering terjadi antara usia 40 – 60 tahun. Rasio perbandingan antara pria dan wanita adalah 3:2 di Thailand, hal ini mungkin karena perbedaan paparan tanah yang terkontaminasi selama bercocok tanam.⁴ Angka kejadian melioidosis juga dipengaruhi oleh cuaca, dimana sekitar 75% kasus muncul saat musim hujan. Meskipun melioidosis dapat

terjadi pada orang yang sehat, namun sekitar 60 – 90% kasus memiliki penyakit lain yang mendasarinya. Faktor risiko yang sering adalah diabetes melitus, gagal ginjal kronik, penggunaan terapi immunosupresif termasuk steroid, konsumsi alkohol, penyakit hati,

penyakit paru kronis (termasuk kistik fibrosis), keganasan, talasemia, penyakit granulomatos kronik, dan kehamilan. Tetapi tidak ada bukti bahwa infeksi HIV merupakan faktor predisposisi terjadinya melioidosis.^{4,6}



Gambar 2. Distribusi Global Melioidosis⁶

Gejala Klinis

Gejala klinis infeksi *B. pseudomallei* sangat bervariasi mulai dari tanpa gejala sampai terjadi septikemia. Infeksi dapat bersifat akut atau kronis, dan lokal atau menyebar. Pneumonia merupakan bentuk manifestasi klinis yang paling sering ditemui pada melioidosis dan terjadi pada lebih dari setengah kasus melioidosis. Bentuk klinis dari penyakit ini di Australia Utara dan Asia Tenggara paling sering adalah septikemia dengan atau tanpa pneumonia.^{1,5} Keterlibatan fokus organ lainnya sering terjadi, baik sebagai sumber utama terjadinya septikemia atau sebagai akibat lokalisasi yang kemudian

menyebarkan melalui aliran darah. Meningoensefalitis, pneumonia tanpa septikemia, osteomielitis, septik arthritis, abses lokal di hampir setiap organ dalam atau jaringan lunak superfisial, semuanya pernah dilaporkan.³ Pada melioidosis septikemia, biasanya pasien memiliki riwayat demam, menggigil. Penurunan kesadaran, dan *jaundice* atau diare dapat juga menjadi gejala yang menonjol. Kerusakan seringkali terjadi secara cepat dengan perkembangan metastasis abses yang luas, terutama di paru-paru, hati, limpa, parotis, dan prostat.⁶ Ada empat bentuk manifestasi klinis melioidosis, yang dijelaskan pada Tabel 1.⁸

Tabel 1. Manifestasi Klinis Melioidosis⁸

Clinical	Acute form	Subacute form	Chronic form	Subclinical form
Prodromal	1-7 d	Weeks to months	Variable	Unknown
Progression	Rapid	Mixed	Slow	None
Symptoms	Can occur as 1. Acute septicemia -High fever -Prostration -Dyspnea -Initial cough or pleuritic chest pain -Severe headache -Muscle tenderness 2. Acute pneumonia -Fever and chills -Productive cough -Hemoptysis -Pleuritic chest pain -Dyspnea	Milder symptoms include -Low-grade fever or intermittent fever -Pleuritic chest pain -Cough -Occasional blood-streaked sputum -Weight loss	Usually extrapulmonary presentation such as skin lesion, osteomyelitis Chronic pulmonary presentations include -Low grade fever -Cough -Weight loss	Few or no symptoms (disease suspected from abnormal chest radiograph and/or serologic studies)
Septic shock	Frequent	Infrequent	Rare	None
Mortality	Pneumonia with sepsis: 49%-84%, pneumonia alone: 6%-25%	7.8%	4%	—

A

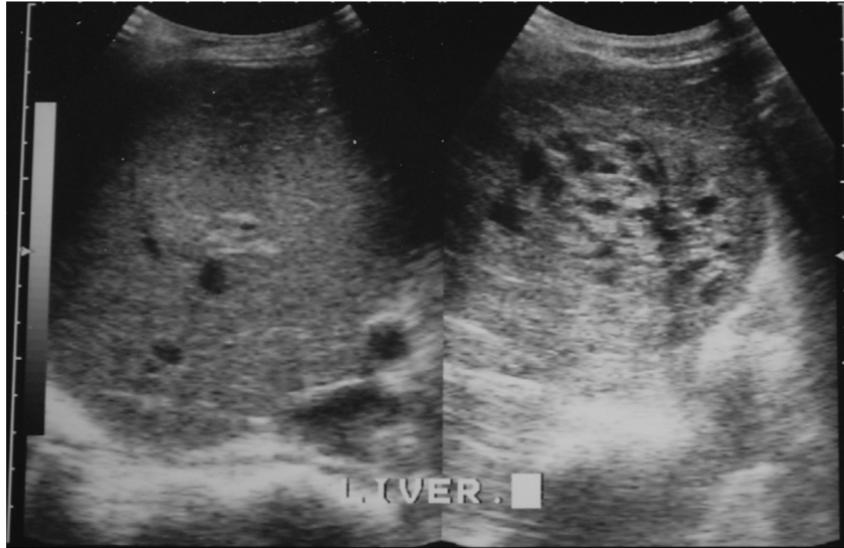


B



Gambar 3. Gambaran Radiografi Paru pada Pasien dengan Melioidosis⁴

- A. Konsolidasi lobus kanan atas pada pasien dengan bakteremia, pneumonia, pielonefritis, dan abses subkutan
- B. Kesuraman bilateral pada pasien dengan bakteremia, pneumonia, dan abses multipel pada hati dan limpa



Gambar 4. Gambaran Ultrasonografi Abdomen,

Keterangan: Gambaran Menunjukkan Abses Hati Multipel pada Septikemia Melioidosis⁶

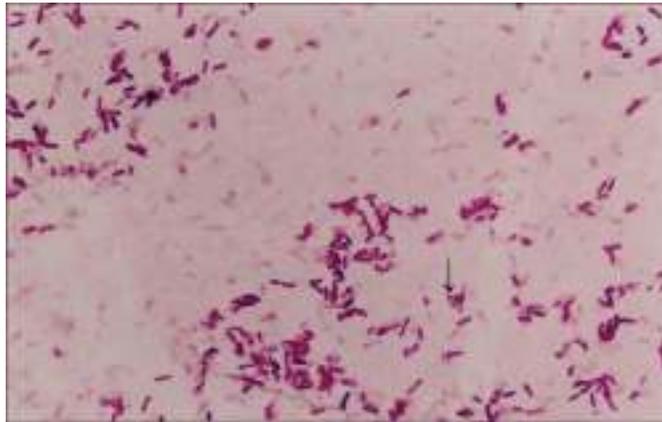
Diagnosis

Diagnosis melioidosis sulit dilakukan hanya berdasarkan gejala klinis saja. Diagnosis definitif melioidosis dengan mendapatkan hasil kultur *B. pseudomallei* yang positif, sehingga untuk menegakkan diagnosis memerlukan fasilitas yang relatif canggih, yang tidak tersedia di banyak daerah endemik.⁶ *B. pseudomallei* terkadang sulit diidentifikasi dengan tepat, dan juga terkadang hanya dianggap sebagai kontaminan, sehingga dapat menyebabkan kesalahan dalam diagnosis.³ Karena potensi terjadi latensi, diagnosis harus dipertimbangkan pada setiap pasien yang pernah mengunjungi daerah endemik yang datang dengan septikemia atau abses, terutama jika ada bukti dari penyakit yang mendasari seperti diabetes melitus.⁴

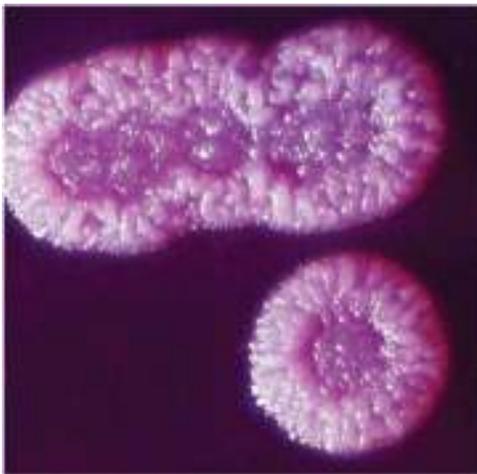
Mikroskopik dan Kultur

Mikroorganisme harus dicari baik di dalam darah, pus, *swab* tenggorok, sputum, urin, atau spesimen lainnya yang sesuai dengan gambaran klinis. Mikroskopik dari pewarnaan gram dapat terlihat bentuk batang bipolar (seperti peniti) Gram-negatif, namun pewarnaan gram memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah.⁴ Konfirmasi diagnosis melioidosis sangat bergantung pada laboratorium mikrobiologi

klinik, dan secara khusus untuk mendapatkan isolat *B. pseudomallei* dari kultur darah, dahak, cairan serebrospinal, atau spesimen lainnya. Jumlah bakteri dalam darah vena (CFU/mL) dapat mencapai jumlah yang tinggi selama septikemia dan *B. pseudomallei* dapat tumbuh dengan baik, sehingga metode kultur darah konvensional merupakan cara yang efektif untuk menegakkan diagnosis bakteriologis. Sampel dari tempat yang tidak steril biasanya kurang membantu karena jumlah *B. pseudomallei* mungkin jauh lebih rendah, dan pertumbuhannya dapat terhambat oleh sejumlah besar spesies bakteri komensal. Tetapi hal ini dapat diatasi dengan penggunaan agar selektif untuk menekan pertumbuhan bakteri komensal. Media yang dapat digunakan adalah Agar Selektif Ashdown (ASA) atau Agar Selektif *B. pseudomallei* (BPSA).³ Di laboratorium, *B. pseudomallei* tumbuh secara aerob dan koloninya dapat terlihat jelas dalam waktu 48 jam pada media selektif pada suhu 37°C. ASA merupakan agar selektif yang mengandung Kristal violet, gliserol, dan gentamisin.⁹ Media ini sering digunakan untuk kultur *B. pseudomallei*. Koloninya menunjukkan karakteristik seperti pada gambar 6. Identifikasi kultur dapat dilakukan dengan menggunakan uji biokimia konvensional, kit komersial (API, Vitek), atau uji lateks aglutinasi.⁴



Gambar 5. Pewarnaan Gram *Burkholderia pseudomallei*¹⁰



Gambar 6. Morfologi Koloni *B. pseudomallei* pada media ASA, 48 jam (kiri) dan 7 hari (kanan)¹¹

Deteksi Antigen dan Asam Nukleat

Beberapa teknik diagnostik cepat untuk deteksi antigen *B. pseudomallei* telah dikembangkan, tetapi sebagian besar memiliki sensitivitas yang kurang optimal bila digunakan secara langsung pada sampel klinis dan/atau teknik ini tidak tersedia secara luas. Uji *Polymerase Chain Reaction* (PCR) konvensional yang menargetkan gen 16S rRNA untuk deteksi *B. pseudomallei* pada spesimen klinis dilaporkan memiliki sensitivitas diagnostik yang tinggi, tetapi spesifisitasnya kurang. Beberapa uji *real-time* PCR telah dikembangkan, dan dua di antaranya telah mengalami evaluasi klinis untuk deteksi *B. pseudomallei* pada spesimen

klinis. Salah satu uji memiliki sensitivitas diagnostik 91%, tetapi yang kedua memiliki sensitivitas yang jauh lebih rendah, yaitu 61%. Sensitivitas diagnostik PCR tertinggi pada spesimen pus dan yang rendah pada spesimen darah. *Loop-mediated isothermal amplification* (LAMP) juga telah dikembangkan untuk mendeteksi *B. pseudomallei*, dan pada evaluasi klinis terbukti memiliki sensitivitas diagnostik 44%. Saat ini, diagnostik molekuler tidak cukup sensitif untuk menggantikan peran kultur untuk menegakkan diagnosis melioidosis.^{4,6}

Deteksi Antibodi

Uji sero-diagnosis yang paling banyak digunakan di daerah endemik adalah uji

hemaglutinasi tidak langsung (IHA) dan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Uji ini kurang standar, dan ada variasi antar-laboratorium yang cukup besar antara titer yang dianggap positif. Pada fase akut uji IHA dan ELISA seringkali negatif. IHA dan tes serologi lain yang saat ini tersedia tidak bermanfaat di daerah endemik melioidosis endemik, karena populasi penduduk yang sehat sering sero-positif. Pengujian serologi mungkin memiliki utilitas diagnostik yang lebih besar pada orang yang biasanya tidak berada di daerah endemik melioidosis, termasuk pekerja laboratorium yang terpapar *B. pseudomallei*. Perbedaan titer IHA telah digunakan untuk menyimpulkan hasil yang positif, tetapi peningkatan titer tunggal (> 1: 40) atau kenaikan titer pada seseorang dari daerah non-endemik, dapat mengarahkan adanya infeksi *B. pseudomallei*. Hasil tes serologi negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi, karena didapatkan juga beberapa pasien dengan melioidosis yang terbukti dengan kultur, tetapi tidak memiliki antibodi yang terdeteksi.^{4,6}

Penatalaksanaan Terapi Suportif

Pasien dengan melioidosis septikemia biasanya membutuhkan terapi suportif yang agresif, dan idealnya harus dirawat di unit

perawatan intensif (ICU). Perhatian khusus harus diberikan pada penurunan volume cairan dan syok septik, gagal nafas dan gagal ginjal, hiperglikemia, atau ketoasidosis. Abses harus dikeringkan bila memungkinkan.⁴

Terapi Antibiotik

B. pseudomallei secara intrinsik resisten terhadap banyak antibiotik, termasuk aminoglikosida dan β -laktam generasi awal. Pengobatan terdiri atas dua fase: fase akut, yang tujuannya adalah untuk mengurangi angka kematian, dan fase eradikasi, yang tujuannya untuk mengurangi risiko kambuh. Uji klinis telah menunjukkan penurunan angka kematian yang signifikan dengan pemberian dini antibiotik intravena yang sesuai. *Ceftazidime* adalah antibiotik pertama yang menunjukkan penurunan angka kematian yang jelas. *Imipenem* dan *Meropenem* telah terbukti sama efektifnya dengan *Ceftazidime*. Setelah terapi parenteral, pemberian antibiotik oral diperlukan untuk mencegah kekambuhan, yang dapat terjadi pada sampai 23% kasus, dan lebih sering terjadi pada kasus yang berat. Hal ini dapat berkurang sampai kurang dari 10% jika antibiotik diberikan selama 20 minggu. Rekomendasi pengobatan terapi oral eradikasi adalah dengan *Trimethoprim-Sulphamethoxazole* ditambah dengan *Doxycycline*.^{3,4}

Tabel 2. Terapi Antibiotik Melioidosis³

Severe, acute melioidosis including septicaemia, with or without pneumonia, central nervous system infection and other invasive forms of the disease:

EITHER

Ceftazidime (adult)

2-3 g or 40 mg/kg/dose every eight hours intravenously for 2-4 weeks

PLUS

Co-trimoxazole (Trimethoprim-Sulphamethoxazole)

10/50 mg/kg (up to 320/1600 g) every 12 hours

OR

Meropenem

1 g or 25 mg/kg every eight hours intravenously for ≥ 2 weeks

Eradication phase

- 1 Trimethoprim-Sulphamethoxazole 8/40 mg/kg every 12 hours for $\geq 12-20$ weeks
 - 2 Doxycycline 4 mg/kg/day plus Trimethoprim-Sulphamethoxazole 8/40 mg/kg every 12 hours for $\geq 12-20$ weeks
 - 3 Chloramphenicol 40 mg/kg/day plus Doxycycline 4 mg/kg/day, Trimethoprim-Sulphamethoxazole 8/40 mg/kg every 12 hours for $\geq 12-20$ weeks
-

Kesimpulan

Melioidosis merupakan tantangan, baik bagi klinisi maupun dokter mikrobiologi klinik. Kurangnya sensitivitas dan kecepatan metode diagnosis laboratorium akan terus menghambat penegakan diagnosis melioidosis. Baik klinisi maupun dokter mikrobiologi klinik harus meningkatkan kewaspadaan terhadap penyakit ini, karena selain gejalanya yang tidak khas, seringkali *Burkholderia pseudomallei* hanya dianggap kontaminan, karena septikemia yang disebabkan oleh bakteri gram negatif lainnya lebih sering terjadi. Pemberian terapi antibiotik yang cepat dan tepat dapat menurunkan angka kematian akibat melioidosis, serta pemberian terapi antibiotik untuk fase eradikasi dapat mengurangi risiko kekambuhan dari penyakit ini.³

Daftar Pustaka

1. Currie BJ, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition. Elsevier Saunders; 2015. p.2541-51.
2. Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ. Cutaneous Melioidosis in the Tropical Top End of Australia: A Prospective Study and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:603-9.
3. Inglis TJJ, Rolim DB, Rodriguez JLN. Clinical Guideline for Diagnosis and Management of Melioidosis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 48(1):1-4, January-February, 2006
4. Peacock SJ, Dance DAB. Melioidosis. *Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice.* Third Edition. Elsevier Inc; 2011. p.219-22.
5. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 2005, p.383-416.
6. Dance DAB. Melioidosis. *Manson's Tropical Diseases.* Twenty-Third Edition. Elsevier. 2014. p.410-5.
7. Athan E, Allworth AM, Engler C, Bastian I, Cheng AC. Melioidosis in Tsunami

- Survivors. *Emerging Infectious Diseases*. October 2005; 11(10): 1638-9.
8. Burivong W, Wu X, Saenkote W, Stern EJ. Thoracic Radiologic Manifestations of Melioidosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012;41:199-209.
 9. White NJ. Melioidosis and Glanders. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease*. Ninth Edition. Elseviers Inc; 2013.p.580-3
 10. Pandey V, Rao SP, Rao S, Acharya KK, Chhabra SS. *Burkholderia pseudomallei* musculoskeletal infections (melioidosis) in India. *Indian J Orthop*. 2010 Apr-Jun; 44(2): 216-20.
 11. Howard K, Inglis TJJ. Novel Selective Medium for Isolation of *Burkholderia pseudomallei*. *Journal Of Clinical Microbiology*, July 2003.p.3312-6