

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Difteri

2.1.1 Pengertian

Difteri adalah penyakit akut, *life-threatening*, infeksius, menular pada kulit dan membran mukosa yang disebabkan oleh organisme anaerobik gram-positif *Corynebacterium Diphtheriae* (Rajendran, 2010). Penyakit ini muncul dari manifestasi inflamasi orofaringeal dengan pembentukan pseudomembran dan menyebabkan kerusakan jantung serta saraf. Eksotoksin yang diproduksi oleh *Corynebacterium Diphtheriae* menghambat sintesis protein pada otot jantung dan saraf (Shimeld dan Rodgers, 1999).

2.1.2 Etiologi

Corynebacterium Diphtheriae berwarna irreguler, gram-positif, tidak membentuk spora dan tidak bergerak. *Strain C.Diphtheriae* mungkin toksogenik atau non toksogenik (Wheeler, 2006). Genom *C.Diphtheriae* normal tidak mengandung gen yang mengkode pembentukan toksin difteri. Namun, sel-sel *C.Diphtheriae* membawa profag yang bisa menghasilkan toksin difteri. *Phage* yang menginfeksi *C.Diphtheria—phage* yang mempunyai *tox gene* dalam genomnya—disebut *corynebacteriophage* (Engelkrik, 2011).

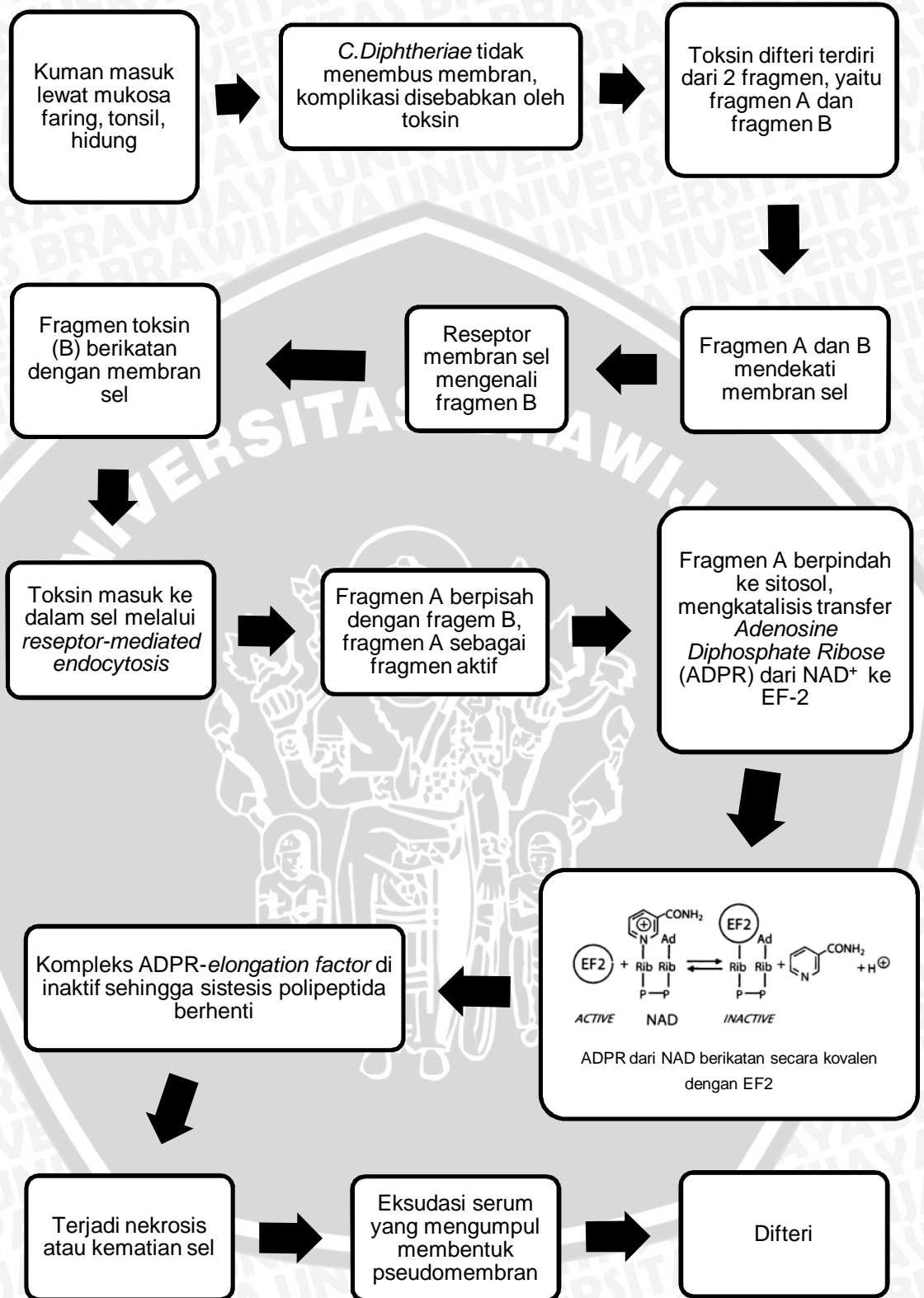
Terdapat 2 faktor yang mempengaruhi kemampuan *C.Diphtheriae* untuk menghasilkan toksin, yaitu kadar Fe ekstraseluler yang rendah dan

keberadaan profag pada kromosom bakteri yang diperoleh dari siklus lisogenik. Produksi toksin terdapat pada kromosom profag, namun ekspresi gen ini dikendalikan oleh protein represor bakteri yang diaktifkan oleh zat besi (Fe). Melalui mekanisme ini maka keberadaan Fe sangat mempengaruhi produksi toksin. Jumlah toksin yang besar hanya diperoleh bila bakteri telah mengalami siklus lisogenik dengan profag dan dalam keadaan defisiensi Fe (Rusmana *dkk*, 2006).

C.Diphtheriae tidak berwarna seragam dalam pewarnaan *methylene blue*, namun tampak berkelompok atau seperti manik-manik dengan *methachromatic granules*. Sel-sel *C.Diphtheriae* berjajar secara paralel membentuk huruf V, Y, L. Hal ini merupakan karakteristik khusus dari organisme ini, namun tidak seharusnya digunakan sebagai satu-satunya cara dalam melakukan identifikasi (Shimeld, 1999).

2.1.3 Patofisiologi

Difteri disebabkan oleh efek lokal dan sistemik dari eksotoksin tunggal yang menghambat sintesis protein eukariotik. Molekul toksin merupakan polipeptida yang membentuk dua fragmen, A dan B. Fragmen B berikatan dengan reseptor sel membran (sekarang dikenal dengan reseptor HB-EGF) dan memperantarai pengiriman fragmen A ke tempat target. Di dalam sel, fragmen A berpisah dengan fragmen B dan mengkatalisis reaksi *Nicotin Adenine Dinucleotide* (NAD⁺) dan polipeptida eukariotik *Elongation Factor*, EF-2. Kadar Fe yang rendah dapat menginduksi ekspresi toksin dan sebaliknya (Harvey *et al*, 2013).



GAMBAR 2.1 Patofisiologi Difteri



Pada 1968, diketahui bahwa ADP *ribosyl moiety* dari NAD ditransfer dan secara kovalen dan menempel pada *Elongation Factor 2* yang merupakan komponen penting dalam sintesis protein. Pada penderita difteri, sintesis protein dihambat karena *Elongation Factor 2* dihambat. Reaksi ini dikatalisis oleh toksin difteri (Allegrì *et al*, 2003).

C.Diphtheriae berkembang biak di sel epitel, membentuk lesi dan mengeluarkan eksotoksin yang bisa menyebabkan nekrosis. Kombinasi debris sel dan respon eksudat inflamatori (menyebabkan akumulasi sel darah merah, sel-sel mati, bakteri, fibrin, limfosit) akan membentuk pseudomembran. Pseudomembran difteri bersifat tebal, kasar, berwarna biru/putih keabu-abuan. Membran menempel erat di bawah mukosa dan akan berdarah jika dipaksa dihilangkan (Subhash, 2009). *C.Diphtheriae* tidak menembus membran, sehingga komplikasi berikutnya disebabkan oleh toksin. Toksin akan terabsorpsi dalam peredaran darah dan menyebabkan komplikasi sistemik (Dobbs, 2009).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis difteri bervariasi tergantung lokasi pseudomembran dan muncul setelah periode inkubasi selama 2 sampai 5 hari.

a. Infeksi saluran nafas

Difteri berupa infeksi lokal, biasanya di tenggorokan. Infeksi menimbulkan eksudat (pseudomembran) khas tebal, keabu-abuan yang terbentuk dari debris sel mukosa dan produk inflamasi. Pseudomembran menutupi tenggorokan dan mungkin menjalar hingga jalan nafas atas atau bawah. Eksudat terkadang menyebabkan obstruksi jalan nafas dan menyebabkan kekurangan nafas. Walaupun semua sel manusia sensitif terhadap toksin difteri, namun efek yang

paling dominan melibatkan jantung dan saraf perifer (Harvey *et al*, 2013).

Pada sebagian besar pasien, ditemukan demam, lesi/pseudomembran pada nostril dan area faringotonsilar. Pseudomembran berwarna abu-abu kecoklatan, kotor, mudah berdarah dan sulit dihilangkan, biasanya menjalar dari faringotonsilar hingga ke uvula, palatum mole, faring posterior, hipofaring, dan area glotis. Temuan klinis pada difteri disebabkan oleh toksin, bukan karena bakteri itu sendiri. Pasien tampak toksik, biasanya disertai takhikardi dan demam (jarang $> 39^{\circ}\text{C}$). Beberapa pasien bisa disertai dengan dispnea dan suara serak jika lesi menjalar hingga ke laring (Wheeler, 2006).

- Nasal anterior

Biasanya bersifat unilateral dan relatif ringan kecuali jika disertai dengan bentuk difteri lain. Jenis ini biasa ditemukan pada bayi. Terdapat pengeluaran cairan dari nasal, awalnya seperti air, kemudian purulen dan disertai darah.

- Faucial

Merupakan bentuk difteri yang paling sering ditemukan. Ditandai dengan malaise, sakit tenggorokan dan demam sedang. Onset gejala berupa pseudomembran kecil, kuning keabu-abuan yang muncul pada salah satu atau kedua tonsil, biasanya disalahartikan sebagai jenis tonsilitis. Setelah beberapa hari, pseudomembran membesar dan mungkin bisa meluas hingga uvula, palatum mole, orofaring, nasofaring atau laring. Terdapat limfadenopati cervical yang keras,

nausea, muntah, disfagia yang nyeri. Pseudomembran menjadi hitam kehijauan dan terkadang mengelupas.

- Trakeolaringeal

Hampir 85% difteri trakeolaringeal merupakan infeksi sekunder dari difteri faucial, tetapi kadang-kadang tidak disertai dengan pseudomembran pada faringeal. Gejala awal meliputi demam sedang, serak, dan batuk yang tidak produktif. Hari berikutnya pseudomembran dan edema meluas hingga anak tampak dispneu dengan resesi dada berat, sianosis, asfiksia, kecuali jika obstruksi hilang.

- Malignan

Onset terjadi dengan cepat, dengan demam tinggi, takhikardi, hipotensi, dan sianosis. Pseudomembran menyebar dari tonsil hingga ke sebagian besar nasofaring. Terdapat limfadenopati cervikal. Limfa node penderita sulit untuk diidentifikasi karena edema di sekitarnya, ini merupakan karakter dari *bullneck* difteri malignan. Pasien mengeluarkan darah melalui mulut, hidung atau kulit. Komplikasi bisa melibatkan jantung dan mungkin terjadi gagal ginjal (Warrel, 2005).

b. Difteri kulit

Difteri kulit biasanya bersifat kronis, namun ringan. Difteri kulit banyak terjadi di daerah tropis dan sub-tropis. *C.Diphtheriae* bisa menyebabkan difteri kulit primer atau difteri kulit sekunder melalui kulit yang sudah terluka karena scabies, gigitan serangga, luka operasi atau impetigo. Awalnya akan terbentuk vesikular/pustula yang berisi cairan berwarna kekuningan, kemudian pecah meninggalkan ulkus berlubang berukuran milimeter hingga centimeter. Difteri kulit banyak terjadi di kaki dan tangan. Selama 12 minggu, penderita akan

mengeluhkan rasa sakit dan luka tertutup oleh pseudomembran berwarna gelap. Setelah itu dasar luka yang berdarah akan terlihat, terkadang disertai dengan eksudat serosa. Jaringan sekitar tampak edema dan berwarna merah muda atau ungu. Luka bisa sembuh spontan (meninggalkan skar) dalam 2-3 bulan, terkadang bisa lebih lama. Difteri kulit jarang menimbulkan efek sistemik yang parah dengan komplikasi seperti difteri faringeal, namun terkadang bisa menyebabkan paralisis lengan (Warrell, 2005).

c. Difteri di tempat lain

Difteri juga bisa terjadi di telinga bagian luar, mata (biasanya pada konjungtiva palpebra) dan mukosa genitalia. Septicemia yang disebabkan oleh *C. Diphtheriae* merupakan hal yang sangat jarang terjadi, namun bisa berakibat fatal (Subhash, 2009).

2.1.5 Derajat Keparahan

Keparahan difteri berdasarkan sistem klasifikasi yang melibatkan bentuk dan toksisitas dari penyakit difteri. Bentuk dari difteri menentukan perluasan dari membran, dibagi menjadi :

- a. Bentuk kataral : eritema faring, tidak ada membran.
- b. Folikular : patch eksudat di atas faring dan tonsil.
- c. *Spreading form* : membran menutupi tonsil dan faring posterior.
- d. *Combined form* : lebih dari satu area anatomi terlibat, misalnya tenggorokan dan kulit (WHO, 2006).

Sedangkan toksisitas ditentukan berdasarkan perluasan dari edema leher, dibagi menjadi :

- a. Non toksik : tidak ada edema/ pembesaran leher.

- b. Sub toksik : pembesaran pada satu atau dua bagian, namun terbatas pada area submandibular.
- c. Toksik 1 : Pembesaran pada jalan tengah bawah leher.
- d. Toksik 2 : Pembesaran ke arah klavikula.
- e. Toksik 2 : Pembesaran dan edema melewati klavikula.
- f. Hipertoksik : Kasus berat dengan toksik syok.

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis dan pengobatan difteri dilakukan berdasar observasi klinik. Difteri dipertimbangkan pada pasien yang bertempat tinggal atau melakukan perjalanan ke daerah dengan banyak kejadian difteri, ketika mengalami faringitis, demam ringan atau adenopati cervical (pembengkakan pada leher). Eritema pada faring yang berkembang menjadi pseudomembran keabu-abuan bisa meningkatkan kecurigaan terjadinya difteri. Diagnosis pasti dilakukan dengan isolasi organisme, melakukan tes virulensi menggunakan *immunologic precipitin reaction* untuk mendemonstrasikan produksi toksin. *C.diphtheriae* bisa diisolasi dengan mudah dari medium yang sudah dipilih, misalnya Tinsdale agar yang mengandung *pottasium telllyrite*. *C.diphtheriae* mempunyai morfologi khusus pada pewarnaan dengan *methylene blue*. Morfologi itu meliputi karakter granul berkelompok dan kemerahan (polikromatik) yang biasanya tampak tipis, kadang tampak seperti batang tongkat yang membentuk rerumputan atau seperti pagar (Harvey *et al*, 2013).

2.1.7 Pencegahan

Toksoid difteri sangat efektif sebagai agen imunisasi. Reaksi lokal adalah demam dan jarang terjadi pada anak. Anak-anak di atas 5 tahun

yang belum mendapatkan imunisasi DPT harus diimunisasi dengan tipe vaksin orang dewasa, yaitu *Toksoid tetanus dan Difteri* (TD). Dua dosis diberikan dengan interval 1-2 bulan, dosis ketiga diberikan 12 bulan kemudian dan *booster* diberikan setiap 5 tahun (Kabra, 2011).

2.1.8 Penatalaksanaan

a. Terapi antitoksin

Antitoksin difteri merupakan terapi utama dalam kejadian difteri. Antitoksin ini merupakan hiperimun antiserum yang dihasilkan dari kuda dan dibuat untuk menetralkan toksin difteri. Antitoksin hanya mampu menetralkan toksin bebas, tidak efektif jika toksin sudah masuk ke dalam sel. Dosis antitoksin tergantung tempat infeksi, gambaran klinis pasien dan durasi sakit. Pasien dengan tingkat keparahan tinggi dan dengan durasi sakit lama mendapat dosis yang lebih besar. Dosis yang direkomendasikan adalah 20.000-100.000 IU, biasanya diberikan secara intravena. Antitoksin tidak memberikan hasil yang baik pada pengobatan difteri kulit dan tidak dianjurkan pada karier asimtomatik (Subhash, 2009).

b. Terapi antibiotik

Pilihan antibiotik yang diberikan adalah eritromisin atau penisilin yang diberikan secara oral atau parenteral selama 14 hari. Pemberian antimikroba diberikan untuk eradikasi organisme dan mencegah penyebaran. Terapi dengan antibiotik bukan pengganti terapi antitoksin (Wheeler, 2006). Toksin dalam sirkulasi tidak terpengaruh (Kabra, 2011).

c. Penatalaksanaan lain

Penderita difteri laring dan kulit diisolasi dengan ketat hingga hasil biakan negatif. Luka pada difteri kulit dibersihkan dengan air dan sabun. Tirah baring sangat penting selama fase akut penyakit, dengan pengembalian aktifitas fisik tergantung pada tingkat toksisitas dan keterlibatan jantung. Terapi steroid tidak dianjurkan karena pada 66 anak dengan difteri saluran pernafasan yang diterapi dengan prednison/steroid selama 14 hari, miokarditis terjadi pada 26%, neuritis terjadi pada 17%, dan difteri *bullneck* pada 10% (Wahab, 2000).

2.1.9 Komplikasi

Komplikasi difteri meliputi obstruksi saluran pernafasan atas (42,3%), komplikasi jantung (10%), komplikasi neurologis (4,7%). Trakeostomi ditemukan pada 82 pasien (21,5%). Komplikasi jantung yang ditemukan meliputi miokarditis, disritmia jantung, *heart block*, dan perubahan non-spesifik pada elektrokardiogram. Sedangkan komplikasi neurologis meliputi paralisis saraf kranial (paling banyak saraf kranial IX dan X), dan paralisis limbik. Angka kematiannya sebesar 5,8%. Kematian biasanya disebabkan oleh obstruksi saluran nafas berat, komplikasi jantung dan komplikasi saraf. Terdapat hubungan yang signifikan antara kematian dan adanya *bullneck*, *patch* laringeal, obstruksi saluran nafas dan komplikasi jantung (Wheeler, 2006).

Toksisitas pada jantung biasanya muncul setelah satu minggu, namun pada keadaan yang parah bisa muncul dalam beberapa hari. Pasien mengeluh nyeri perut bagian atas dan mual, letargis dan merasa lelah. Pemeriksaan terbaik bisa dilakukan dengan menggunakan *Electrocardiography* (ECG). Perubahan yang umum adalah miokarditis dan

infiltrasi interstitium oleh leukosit yang akan berefek pada serat konduksi. Nekrosis parenkim jarang terjadi. Biasanya jantung bisa sembuh total dari efek toksin, namun fibrosis parah atau adanya scar bisa menyebabkan kematian pada masa penyembuhan. Sedangkan komplikasi saraf biasanya muncul beberapa minggu setelah onset penyakit, ketika pasien mulai tampak sembuh. Toksin difteri menyebabkan desmielinasi dan degenerasi pada saraf motorik dan sensorik, biasanya terjadi pada saraf mata, palatum, faring, laring, jantung dan otot lengan. Namun masih belum jelas apakah toksin difteri bisa menembus sawar pembuluh darah otak dan menyebabkan lesi sentral (Warrell, 2005).

Pembentukan pseudomembran yang luas dan pembengkakan yang terjadi selama hari-hari pertama infeksi bisa menyebabkan obstruksi saluran pernafasan. Komplikasi lain yang mungkin terjadi meliputi miokarditis, polineuritis (banyak mempengaruhi serabut motorik, namun bisa juga mempengaruhi saraf sensorik), ensefalitis, infark serebral, bakteremia, gagal ginjal, emboli paru dan bronkopneumonia. Komplikasi ini bisa disebabkan oleh toksin difteri atau infeksi organisme lain (Wolters, 2011).

2.2 Imunisasi DPT

Imunisasi menggambarkan proses yang menginduksi imunitas secara artifisial dengan pemberian bahan antigenik, seperti agen imunologis. Agen imunisasi meliputi vaksin, toksoid dan antibodi yang mengandung preparat dari donor manusia atau binatang. Kebanyakan dari agen ini mengandung pengawet (thimerosal), stabilisator, antibiotik, tambahan (adjuvan), dan cairan suspensi.

Imunisasi dibedakan menjadi 2, yaitu imunisasi aktif dan pasif. Dikatakan imunisasi aktif bila terjadi induksi tubuh dalam mengembangkan pertahanan terhadap penyakit setelah pemberian vaksin/toksoid. Sedangkan imunisasi pasif terdiri dari pemberian proteksi sementara melalui pemberian antibodi secara eksogen atau melalui pemindahan antibodi transplasenta pada janin (Wahab, 2000).

Berdasarkan IDAI, 2011, anak usia 0-18 tahun direkomendasikan untuk mendapatkan imunisasi Hepatitis B, DPT, Poliomielitis, BCG, *Haemophilus Influenza* tipe B (Hib), *Pneumokokus* (PCV), Rotavirus, Influenza, Campak, *Measles, Mumps, Rubella* (MMR), Tifoid, Hepatitis A, Varisela, *Human Papilloma Virus* (HPV).

2.2.1 Pengertian

DPT merupakan suatu suspensi sel *Bordetella Pertussis* aktif, dikombinasikan dengan toksoid difteri dan tetanus, yang diberikan secara intramuskular (Schwartz, 2004). Toksoid merupakan molekul eksotoksin yang secara kimia diubah (biasanya menggunakan terapi formalin) seperti *menghilangkan* toksisitas, namun tidak menghilangkan sifat imunogenitasnya (Mak dan Saunders, 2008). Vaksin DPT diberikan untuk anak usia di atas 6 minggu hingga 7 tahun. Untuk anak usia 7-18 tahun diberikan vaksin dalam bentuk vaksin Td (Tetanus dan Difteri) atau Tdap (*Tetanus toxoid, Reduced diphtheria toxoid, Acellular pertussis vaccine adsorbed*). Vaksin Td diberikan juga pada anak dengan kontraindikasi terhadap komponen pertusis dan dianjurkan pada anak usia lebih dari 7 tahun untuk memperkecil kejadian ikutan pasca imunisasi karena komponen pertusis.

Pada awal pembuatan vaksin DPT, komponen pertusis yang digunakan merupakan *whole pertusis* (DTwP), yaitu seluruh bakteri *Bordetella pertusis*

yang telah di non-aktifkan. Namun, sejak tahun 1962, mulai beredar vaksin dengan menggunakan fraksi sel/aseluler (DTaP) yang mengandung satu atau lebih protein *Bordetella Pertussis*. Dengan penggunaan vaksin jenis DTaP, ternyata efek samping yang timbul, baik lokal maupun sistemik, lebih rendah dibandingkan dengan vaksin DTwP (Cahyono, 2010).

2.2.2 Determinan Respon Imun

Respon imun terhadap antigen spesifik dikendalikan oleh faktor genetik, sehingga individu tidak dapat diharapkan berespon sama baik terhadap vaksin yang sama. Sifat dan besarnya respon terhadap vaksin atau toksoid juga ditentukan oleh status kimia dan fisika antigen, cara pemberian, kecepatan katabolik antigen, sifat genetik resipien, faktor hospes (umur, nutrisi, jenis kelamin, status kehamilan, stres, infeksi yang terjadi bersamaan) dan cara bagaimana antigen disajikan.

Vaksin diberikan secara oral, intradermal, subkutan, atau intramuskular. Rute pemberian mempengaruhi kecepatan dan sifat respon imun terhadap vaksin atau toksoid. Vaksin yang diberikan secara parenteral tidak dapat menginduksi IgA sekretori mukosa. Program imunisasi rutin menurut umur juga telah disesuaikan dengan respon imun pada umur tertentu (Wahab, 2000).

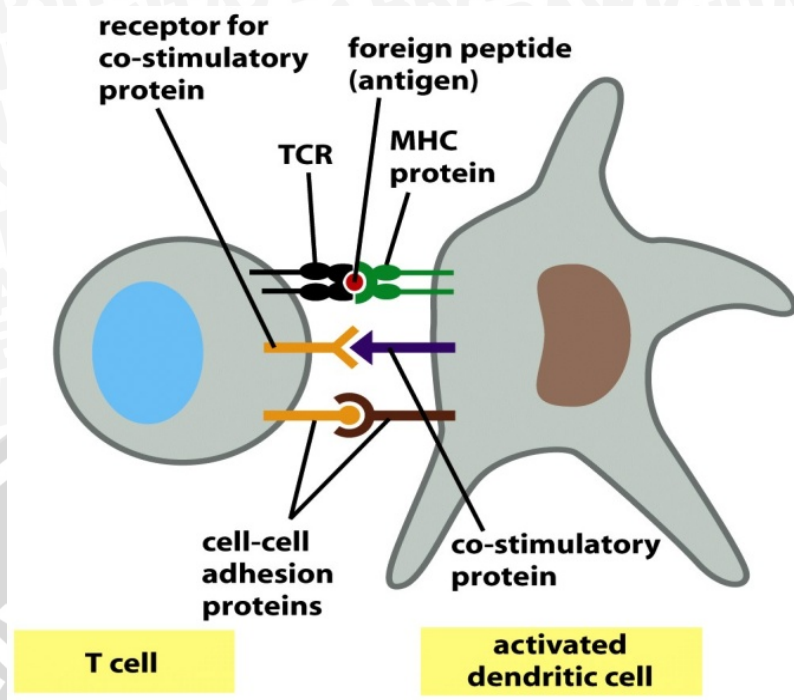
2.2.3 Respon Sistem Imun terhadap Vaksin

Sistem imun adalah sel-sel, jaringan, dan molekul yang memediasi ketahanan terhadap infeksi dan reaksi yang terkoordinasi. Mekanisme pertahanan tubuh dibagi menjadi 2, yaitu imunitas natural (*innate immunity*) dan imunitas spesifik (*acquired immunity*). Imunitas natural adalah suatu pertahanan awal yang berlangsung cepat dan tidak spesifik terhadap

patogen. Sedangkan respon munculnya imunitas spesifik lebih lama namun bersifat spesifik, yaitu mengenali ciri khas dari suatu mikroba. Terdapat 2 tipe imunitas spesifik, yaitu imunitas humoral dan imunitas seluler.

Imunitas humoral bekerja terhadap mikroba ekstraseluler dan toksin, dimediasi oleh sel limfosit B dan produknya yaitu antibodi (imunoglobulin). Antibodi berperan dalam mengeliminasi mikroba dan toksin yang terdapat dalam darah dan lumen mukosa. Sedangkan imunitas seluler bekerja terhadap mikroba intraseluler yang sudah difagosit oleh makrofag, dimediasi oleh sel limfosit T. Sistem imunitas humoral diaktivasi oleh 2 jalur, yaitu jalur T-dependen dan T-independen. Jalur T-dependen, antigen akan diproses oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) dan akan mengaktifkan sel T CD4⁺. Sedangkan pada jalur T-independen, polisakarida, lemak dan antigen non-protein dapat langsung merangsang sel B dengan berikatan pada reseptor B.

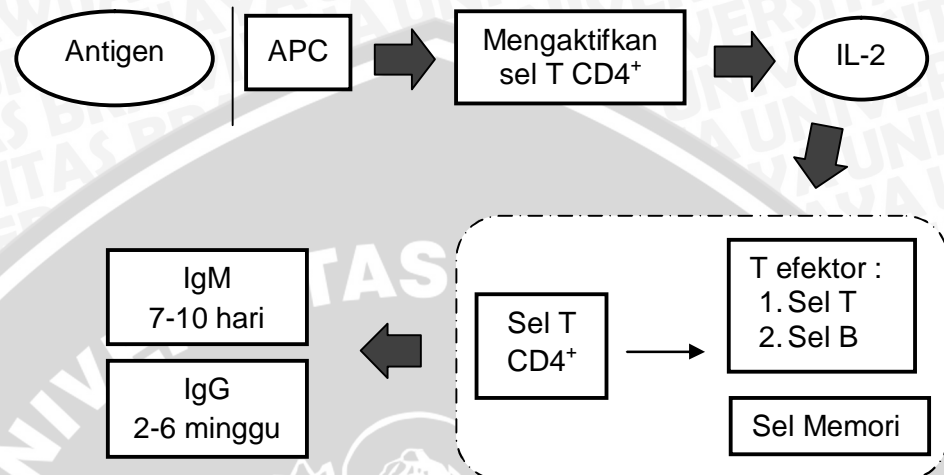
Pemberian vaksin akan merangsang respon imun yang spesifik terhadap antigen (Kasper et al, 2005). Prinsip kerja vaksin sama seperti infeksi pada umumnya. Vaksin yang diberikan akan difagosit oleh makrofag atau sel dendritik. Selain berfungsi sebagai fagosit, sel dendritik dan makrofag juga berfungsi sebagai APC. Setelah difagosit, peptida hasil degradasi akan dipresentasikan melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II. Selama proses fagositosis, makrofag akan berjalan melalui pembuluh limfatik menuju organ limfonodi perifer ataupun limfa, untuk mengaktifkan respon imun adaptif.



GAMBAR 2.2 Interaksi Makrofag dan Sel Limfosit T melalui MHC

Di organ limfonodi perifer ataupun limfa, sel T $CD4^+$ naif akan mengenali APC melalui MHC kelas II di permukaannya. Makrofag akan mensekresi *interleukin 1* (IL-1) untuk mengaktivasi sel T sebagai respon imun natural. Sebagai respon adanya aktivasi, limfosit T, khususnya $CD4^+$ memproduksi sitokin yang berfungsi sebagai mediator imunitas dan inflamasi. Sitokin pertama yang diproduksi $CD4^+$ selama 1-2 jam setelah aktivasi adalah IL-2. Prinsip kerja IL-2 adalah untuk menstimulasi proliferasi sel T, sehingga IL-2 sering juga disebut sebagai *T-cell growth factor*. IL-2 menstimulasi sel T untuk ikut berperan dalam siklus pertahanan dan mulai mengaktivasi makrofag dan limfosit B. Dalam 1-2 hari setelah infeksi, terjadi ekspansi klonal. Dalam proses ekspansi klonal, sel T $CD4^+$ berdiferensiasi menjadi T efektor dan sel memori. Hasil diferensiasi lainnya dari sel T adalah sel T memori yang akan terus ada walaupun patogen penyebab infeksi sudah tidak ada. Sel T memori ini terdapat di organ limfoid, barrier mukosa, dan di

sirkulasi. Dengan adanya sel memori, paparan antigen yang sama akan menyebabkan respon imun adaptif yang lebih cepat (Abbas dan Lichtmann, 2004).



GAMBAR 2.3 Respon Imun Humoral Jalur T-dependen

Pada vaksin difteri yang bersifat toksoid, antibodi dapat berperan secara langsung dalam netralisasi toksin. Netralisasi sistem imun bekerja dengan mengkombinasi antibodi dan toksin bakteri sehingga bisa mencegah substansi kimia yang berbahaya tersebut berinteraksi dengan sel-sel yang rentan (Sherwood, 2010). Netralisasi menjelaskan proses antibodi berikatan dengan epitop mikroba atau molekul solubel (misalnya toksin) yang dapat menghambat kemampuan mikroba/molekul untuk berikatan dengan permukaan sel *host*. Banyak mikroba dan virus yang menimbulkan kerusakan ketika berikatan dengan permukaan sel *host*. Antibodi yang dibentuk untuk melawan mikroba termasuk yang bisa berikatan dan mengblok struktur mikroba yang berinteraksi dengan permukaan sel *host*, secara efektif juga mencegah mikroba (toksin) masuk ke dalam sel. Proteksi *immunoglobulin-mediated* ini disebut netralisasi karena kemampuannya untuk menetralkan sifat infeksi dari benda asing. Antibodi netralisasi juga

dibentuk ketika infeksi awal untuk memberikan proteksi yang besar terhadap infeksi ulang oleh organisme yang sama (Schaechter dan Engleberg, 2007).

Vaksinasi membentuk sekelompok sel memori yang dapat membantu antibodi spesifik patogen memberikan respon yang lebih cepat pada pajanan kedua, sehingga mampu mencegah terjadinya suatu penyakit atau meminimalkan dampak yang mungkin terjadi pada individu. Aktivasi sel B memori ditandai dengan proliferasi dan diferensiasi cepat menjadi plasma sel yang menghasilkan antibodi yang sangat banyak dengan afinitas tinggi terhadap antigen (Plotkin *et al*, 2008). DPT merupakan vaksin yang mengandung komponen adjuvan. Adjuvan dapat meningkatkan imunogenisitas dari suatu vaksin. Dalam sistem imun, adjuvan berperan dalam menginduksi ekspresi ko-stimulator pada APC dan menstimulasi APC untuk mensekresi sitokin yang mengaktivasi sel T (Abbas dan Lichtmann, 2004).

Respon primer terhadap antigen vaksin memerlukan periode laten beberapa hari sebelum imunitas humoral dan seluler dapat dideteksi. Antibodi yang bersirkulasi tidak muncul hingga 7-10 hari. Antibodi awal yang pertama muncul biasanya adalah Immunoglobulin M (IgM), diikuti munculnya antibodi berikutnya, yaitu Immunoglobulin G (IgG). Antibodi IgM memfiksasi komplemen, menimbulkan lisis dan memungkinkan fagositosis. Titer IgM turun ketika titer IgG naik selama minggu kedua (atau lebih lama) setelah adanya rangsangan imunogenik. Perubahan dari sintesis IgM ke sintesis yang didominasi IgG dalam sel B memerlukan kerjasama sel T. Antibodi IgG dihasilkan pada kadar yang tinggi dan berfungsi pada netralisasi, presipitasi, dan fiksasi komplemen. Titer IgG mencapai puncak dalam 2-6 minggu.

Respon humoral atau seluler dipertinggi dengan pemajanan kedua terhadap antigen yang sama. Respon sekunder terjadi dengan cepat,

biasanya 4-5 hari. Respon sekunder tergantung pada memori neurologis yang diperantarai oleh sel T dan sel B dan ditandai oleh proliferasi sel T efektor (Wahab, 2000).

2.2.4 Jadwal Pemberian

Difteri, tetanus toksoid dan acellular pertussis vaccine (DtaP) adalah pilihan vaksin yang digunakan pada anak usia 6 minggu sampai 6 tahun. Jadwal umum untuk rangkaian utama pemberian imunisasi DtaP adalah 2 – 4 – 6 dan 15-18 bulan. Dosis pertama, kedua dan ketiga diberikan dengan jarak minimal 4 minggu. Dosis keempat diberikan minimal 6 bulan setelah pemberian dosis pertama. Jadwal pemberian DtaP sama dengan DPT yang banyak digunakan secara efektif di banyak negara di dunia.

Ketika anak memiliki kontraindikasi valid terhadap komponen pertusis, vaksin DT diberikan untuk melengkapi imunisasi. Jika usia anak kurang dari 12 bulan, DT diberikan 3 dosis seperti jadwal pemberian DtaP, kemudian diikuti dengan pemberian dosis keempat 6-12 bulan kemudian. Sedangkan jika usia anak 12 bulan atau lebih, dosis ketiga diberikan 6-12 bulan setelah dosis kedua.

Vaksin DT, DTP atau DtaP yang diberikan sebelum usia 4 tahun dianjurkan untuk mendapat *booster* berikutnya pada usia 4-6 tahun. Dosis kelima tidak dibutuhkan jika keempat dosis pertama diberikan pada atau setelah usia 4 tahun (Shendurnikar dan Agrawal, 2006).

TABEL 2.1 Jadwal Pemberian Imunisasi Difteri (Cahyono, 2010)

Jadwal pemberian imunisasi difteri	Anak < 7 tahun, dalam bentuk vaksin DPT
	<ul style="list-style-type: none"> • Usia 2 – 4 – 6 bulan • <i>Booster</i> usia 15-18 bulan • <i>Booster</i> usia 4-6 tahun
	Usia 7-18 tahun, dalam bentuk vaksin Td
	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis 1 dan 2 interval 4 minggu • Dosis 2 dan 3 interval 6 minggu • <i>Booster</i> 6 bulan setelah dosis ketiga
	Dewasa
	<ul style="list-style-type: none"> • Sebagai imunisasi primer, 1 dosis dalam bentuk Tdap • Sebagai <i>booster</i> tiap 10 tahun, dalam bentuk vaksin Td

2.2.5 Efek Samping

Efek samping pemberian imunisasi DPT dapat dibedakan menjadi efek samping minor dan mayor. Efek minor lebih banyak ditemui, pada 50% anak yang divaksinasi. Kebanyakan efek yang timbul pada pemberian vaksin DPT diakibatkan oleh komponen pertusis walaupun reaksi lokal dan gejala sistemik ringan juga bisa terjadi pada pemberian imunisasi DT (tanpa komponen pertusis). Efek samping minor yang dimaksud adalah reaksi lokal berupa kemerahan, nyeri dan bengkak pada tempat bekas suntikan, demam, iritabilitas, anoreksia, serta rasa mengantuk. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh *National Childhood Encephalopathy Study* (NCES) menyatakan bahwa tidak ada hubungan kausal antara pemberian vaksin DPT dengan timbulnya penyakit neurologis kronis pada anak. Namun, terdapat beberapa efek mayor yang dilaporkan walaupun ditemukan pada kasus yang jarang sekali, yaitu demam tinggi, menangis persisten, hipotonik hiporesponsif, konvulsi, ensefalopati dan gangguan neurologis (Dutta dan Sachdeva, 2007).

Komponen toksoid difteri dalam vaksin DPT bisa menyebabkan reaksi lokal, misalnya eritema dan indurasi, dengan atau tanpa rasa nyeri. Efek samping ini biasanya bisa hilang sendiri dan tidak memerlukan terapi. Pada beberapa kasus, bisa teraba nodule selama beberapa minggu di tempat

suntikan. Abses juga dilaporkan pernah terjadi. Pada kasus yang sangat jarang, toksoid difteri juga menyebabkan reaksi sistemik berat, misalnya urtikaria, anafilaksis, dan komplikasi neurologis (Shendurnikar dan Agrawal, 2006).

2.2.6 Kontraindikasi

Kontraindikasi pemberian imunisasi DPT antara lain :

- a. Enselopati dalam tujuh hari setelah pemberian dosis sebelumnya. Sebuah jurnal kedokteran berjudul "*Immunological Links to Nonspecific Effects of DTwP and BCG Vaccines on Infant Mortality*" menyatakan bahwa jika dilihat dari sisi imunologi, timbulnya ensefalopati dapat terjadi karena efek polarisasi T-helper 2 dari adjuvan aluminium fosfat dalam vaksin atau karena pemberian secara intramuskular yang dapat menyebabkan inflamasi kronis di area suntikan.
- b. Menangis atau menjerit terus-menerus yang tidak dapat dihibur selama lebih dari 3 jam. Anak yang menangis lebih dari 30 menit menunjukkan bahwa setelah manerima imunisasi DPT bisa menunjukkan risiko rekurensi pada imunisasi berikutnya. Sedangkan anak yang menangis persisten memiliki tingkat reaksi lokal yang lebih tinggi, termasuk demam tinggi, kejang, hipotonik-hiporesponsif yang menunjukkan adanya reaksi nyeri parah.
- c. Kolaps atau keadaan seperti syok dalam 48 jam.
- d. Suhu tubuh lebih dari 40,5° C (104,9° F) yang sebabnya tidak diketahui dalam 48 jam. Komponen aktif pertusis dalam vaksin DPT mengandung endotoksin yang dapat menimbulkan reaksi imun serupa dengan reaksi

inflamasi, sehingga tubuh menghasilkan banyak histamin yang dapat menyebabkan demam tinggi, bengkak, diare, kolaps, dan syok.

- e. Kelainan neurologis progresif yang ditandai dengan keterlambatan perkembangan atau tanda-tanda neurologis. Kelainan neurologis, misalnya hipotonik-hiporesponsif, ensefalopati and konvulsi memanjang, ditemukan pada anak yang mendapatkan komponen vaksin DPT dengan *whole* pertusis. Komponen pertusis dalam vaksin menyebabkan gangguan neurologis dengan mempengaruhi signal seluler, yaitu sistem katekolaminergik dan GABAergik serta menyebabkan kecacatan pada sawar darah otak karena adanya endotoksin. Vaksin dengan *whole* pertusis juga dapat menginduksi produksi IL-1 β di hipotalamus hewan coba. Hal ini dapat menyebabkan penurunan pelepasan neurotransmitter penghambat GABA dan adenosin, sehingga merangsang terjadinya kejang. Vaksin DPT dengan *acelullar* pertusis tidak menginduksi produksi IL-1 β .
- f. Anak dan bayi dengan riwayat kejang. Kenaikan suhu badan yang disebabkan oleh komponen pertusis dalam vaksin DPT dapat mengubah keseimbangan membran sel neuron dan dalam waktu singkat terjadi difusi dari ion kalium dan natrium melalui membran listrik dengan bantuan *neurotransmitter*. Perubahan yang terjadi secara tiba-tiba ini dapat menimbulkan kejang.