

BAB 2

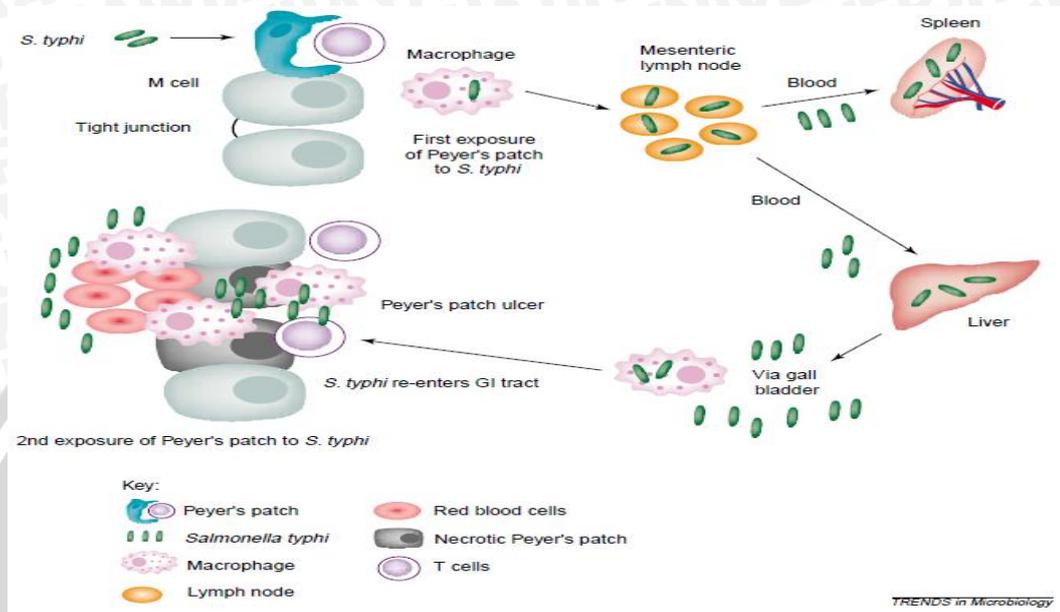
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri Gram-negatif basil *Salmonella enterica* serovar Typhi yang merupakan salah satu penyebab kematian di negara berkembang. Saat *Salmonella enterica* serovar Typhi masuk ke usus halus. Melalui sel M pada PP, patogen bermigrasi menuju limfonodus mesenterikus dan bereplikasi disana. Selanjutnya, bakteri masuk ke sirkulasi darah dan menimbulkan infeksi sistemik (bakterimia primer). Saat terjadi bakterimia primer patogen difagosit oleh makrofag, namun bakteri tidak dapat didegradasi oleh makrofag. Lebih dari itu, makrofag memfasilitasi migrasi bakteri dari sirkulasi darah menuju ke hepar, limpa. Disana, bakteri bereplikasi dan kembali menuju sirkulasi menimbulkan infeksi sistemik lanjutan (bakterimia sekunder). Melalui sirkulasi darah, bakteri dapat kembali menginfeksi usus menimbulkan inflamasi, ulserasi, dan nekrosis jaringan usus (lihat gambar 2.1) (Everest *et al.*, 2001).

Masa inkubasi *Salmonella enterica* serovar Typhi rata-rata selama 10–14 hari. Gejala yang umumnya terjadi pada pasien demam tifoid adalah demam berkepanjangan dengan suhu 38,8°–40,5°C yang dapat mencapai 4 minggu jika tidak diterapi. Tanda demam tifoid antara lain adalah bercak merah pada kulit, hepatosplenomegali, epistaksis, dan bradikardi. Terapi demam tifoid adalah dengan pemberian antibiotik seperti florokuinolon ataupun kloramfenikol dikombinasi dengan deksametason dan antipiretik. Jika tidak segera ditangani, dapat terjadi komplikasi demam tifoid seperti perforasi usus maupun perdarahan

pada gastrointestinal yang dapat menyebabkan kematian (Pegues dan Miller, 2012).



Gambar 2.1 Perjalanan *Salmonella Typhi* di Dalam Tubuh Hospes (Everest *et al.*, 2001)

Keterangan: *Salmonella Typhi* saat mencapai usus akan menuju PP melalui sel M. Kemudian, *Salmonella Typhi* akan difagositosis oleh makrofag dan berdiseminasi menuju hepar dan limpa. Setelah itu, *Salmonella Typhi* akan bereplikasi secara besar-besaran pada kedua organ tersebut dan kembali menuju usus dengan menggunakan makrofag lagi. Saat *Salmonella Typhi* mengekeksi usus yang kedua, akan terjadi ulserasi PP.

2.2 Terapi Demam Tifoid

Terapi demam tifoid terdiri dari terapi suportif dengan antipiretik, hidrasi adekuat, dan asupan nutrisi/transfusi darah bila perlu, bersama dengan terapi antibiotik. Pertimbangan pemberian antibiotik mencakup aspek efikasi, ketersediaan, dan harga. Efikasi merupakan kategori utama dalam rasionalisasi pemberian terapi antibiotik sebab terdapat strain *Salmonella Typhi* yang resisten terhadap beberapa antibiotik {strain-MDR (*multidrug resistant*)} yang resisten terhadap kloramfenikol, ampisilin, dan trimethoprim-sulfametoksazol (WHO, 2003).

Florokuinolon merupakan pilihan golongan antibiotik yang paling baik dari segi efikasi karena florokuinolon memiliki sensitivitas terbaik terhadap *Salmonella Typhi* dibandingkan antibiotik lainnya. Florokuinolon efektif dalam membunuh bakteri *Salmonella Typhi* sekalipun yang sedang berada di dalam fagosit. Dalam waktu 3-5 hari, terapi florokuinolon akan menghasilkan perbaikan kondisi pasien seperti hilangnya demam. Dosis yang disarankan untuk penggunaan siprofloksasin (salah satu florokuinolon yang direkomendasikan WHO untuk terapi demam tifoid) adalah 15 mg/kgBB selama 5–7 hari (WHO, 2003).

Siprofloksasin umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Namun, pada anak-anak dapat menimbulkan kerusakan sendi dan dapat mengakibatkan kerusakan *tendon achilles* pada pasien yang sedang menggunakan kortikosteroid. Terapi alternatif pada pasien anak-anak menggunakan kloramfenikol 50–75 mg/kgBB selama 14–21 hari, amoksisilin 75–100 mg/kgBB selama 14 hari, dan trimethoprim–sulfametoksazol 8–40 mg/kgBB selama 14 hari. Walaupun efek samping florokuinolon potensial terjadi pada anak-anak, antibiotik ini tetap digunakan pada daerah yang tidak menyediakan terapi alternatif karena keuntungan yang diperoleh dari penggunaan terapi ini melebihi risiko terjadinya efek samping (WHO, 2003).

2.3 Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Secara umum, resistensi antibiotik diperoleh dari perubahan aktivitas bakteri yang menyebabkan pengurangan konsentrasi intraseluler antibiotik dalam bakteri, perubahan target antibiotik pada bakteri, dan inaktivasi antibiotik. Terjadinya pengurangan konsentrasi intraseluler antibiotik pada bakteri disebabkan oleh penurunan permeabilitas membran sel akibat bakteri melakukan *down* - regulasi porin, yaitu celah pada membran sel yang dibentuk oleh protein

yang menempel pada bagian hidrofilik membran sel. Penurunan konsentrasi antibiotik intraseluler juga dapat disebabkan karena peningkatan efluks oleh karena ekspresi pompa efluks berlebih akibat mutasi pada gen pengatur sintesis pompa efluks sel sehingga antibiotik yang memasuki sel segera dikeluarkan dengan mekanisme efluks dan tidak memberi efek terapeutik yang adekuat (Blair *et al.*, 2014)

Mekanisme resistensi yang kedua adalah perubahan target aksi antibiotik. Antibiotik mempunyai target aksi spesifik (misalnya *protein binding penicillin* sebagai target penicillin). Bakteri *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* melakukan mutasi dan merubah konformasi *protein binding penicillin* sehingga antibiotik (penicillin) tidak dapat mengikat *protein binding penicillin* mutan dan tidak bisa mengeliminasi bakteri. Mekanisme resistensi ketiga adalah inaktivasi antibiotik. Hal ini terjadi akibat bakteri mensintesis enzim penghidrolisis antibiotik sehingga antibiotik terhidrolisis dan tidak memberi efek terapeutik karena rusaknya struktur antibiotik tersebut (misal: carbapenem dihidrolisis carbapenemase, β -laktam dihidrolisis β -laktamase, dll.). Inaktivasi antibiotik dapat pula diakibatkan oleh penambahan senyawa tertentu oleh bakteri pada antibiotik sehingga konformasi struktur antibiotik berubah dan dengannya menimbulkan hambatan sterik pada antibiotik tersebut, dengan begitu antibiotik tidak dapat berikatan dengan target aksinya (Blair *et al.*, 2014).

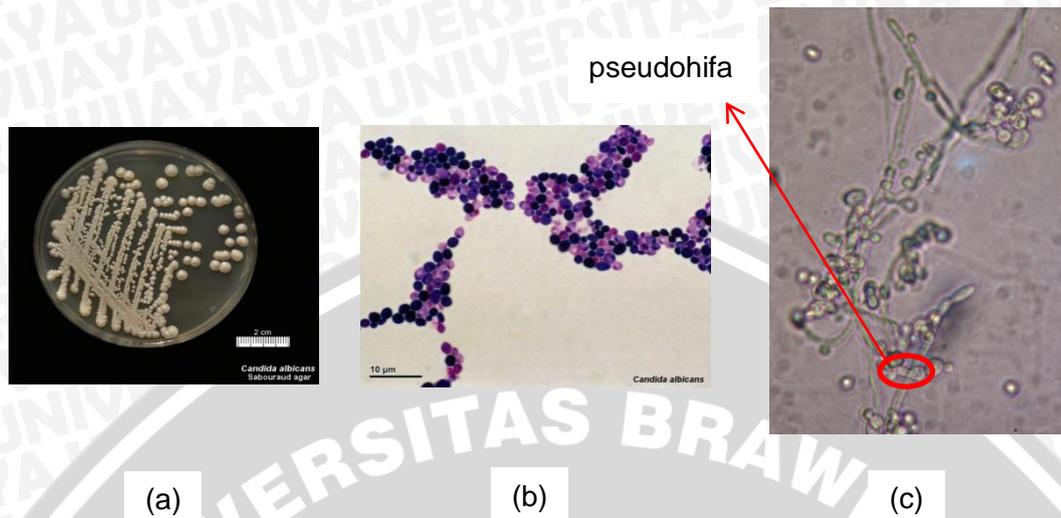
2.4 Model Demam Tifoid pada Hewan Coba

Mencit yang terinfeksi *Salmonella* Typhi hanya akan mengalami diare dan tidak menderita demam tifoid. Namun, infeksi *Salmonella enterica* serovar Typhimurium menyebabkan mencit menderita demam tifoid. *Salmonella* Typhimurium merupakan bakteri berbentuk basil Gram-negatif yang

menimbulkan demam tifoid pada mencit dengan lesi organ internal yang serupa dengan pasien manusia yang menderita demam tifoid. Karenanya, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium merupakan patogen yang digunakan dalam membuat model demam tifoid pada mencit. Jika mencit diinfeksi dengan *Salmonella* Typhimurium, timbul tanda dan gejala demam tifoid seperti kenaikan temperatur, rambut kusut, pembesaran limpa, penebalan mukosa ileum, enteritis pada usus halus, hiperplasia folikuler, trombosis kapiler, perdarahan, dan ulserasi pada ileum terminal mencit (Santos *et al.*, 2001).

2.5 *Candida albicans*

Candida albicans merupakan fungi patogen oportunistik dimorfik yang dapat tumbuh sebagai ragi, pseudohifa, maupun hifa sejati. Saat dibiakkan, *Candida albicans* tumbuh dengan bentuk oval berukuran 3–6 µm. Pada 37°C *Candida albicans* membentuk koloni lunak berwarna krem dengan bau tapai. Fungi ini dapat diidentifikasi dengan beberapa metode. Jika *Candida albicans* ditanam pada agar CHROM, akan tumbuh koloni *Candida albicans* yang berwarna hijau. *Candida albicans* yang diwarnai dengan pewarna Gram akan berwarna ungu tua pada mikroskop perbesaran 1000x dan ada yang tampak sebagai *budding cell*. *Germ tube test* merupakan identifikasi yang spesifik dimana *Candida albicans* diinkubasi pada serum selama 90 menit pada suhu 37°C dan *Candida albicans* dideteksi dengan mulai terbentuknya pseudohifa (Mitchell, 2010; Raju dan Rajappa, 2011).



Gambar 2.2 Gambaran *Candida albicans* dengan Berbagai Metode Identifikasi (Brooks et al., 2010)

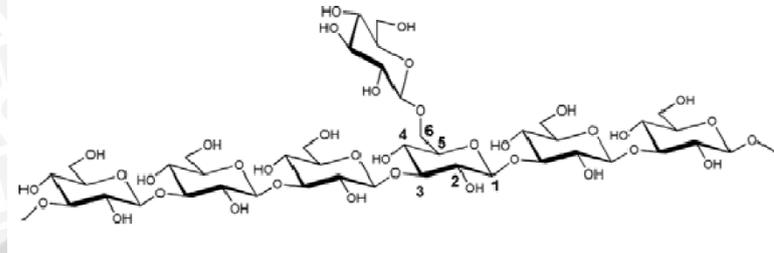
Keterangan: (a) adalah gambaran koloni *Candida albicans* yang ditanam pada media SDA, (b) adalah sel *Candida albicans* yang diwarnai dengan pewarna Gram, dan (c) adalah *Candida albicans* yang sedang budding dengan pseudohifa.

Candida albicans adalah flora normal yang dapat diisolasi dari pencernaan, vagina, dan sumber lainnya. Secara normal, *Candida albicans* tidak menimbulkan penyakit. Namun, dalam kondisi *immunocompromised* seperti penderita AIDS, flora normal ini dapat menimbulkan gejala kandidiasis misalnya pada mukosa vagina, orofaring, esofagus, dan gastrointestinal. Infeksi *Candida albicans* dapat mencapai sirkulasi sistemik dan menimbulkan kandidemia pada pasien dengan neutropenia akibat kanker darah ataupun penggunaan immunosupresan. Infeksi *Candida albicans* dapat ditangani dengan pemberian antifungi golongan azol seperti fluconazole dan albaconazol (Kim dan Sudbery, 2011).

2.6 β-glucan pada *Candida albicans*

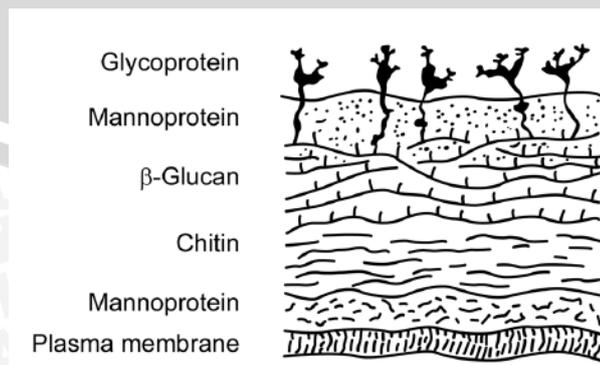
β-glucan adalah homopolimer glukosa yang umumnya terdapat pada dinding sel fungi, alga, dan bakteri. Pada fungi, struktur β-glucan pada dinding

selnya adalah β -glucan dengan rantai utama (1 \rightarrow 3) dan rantai cabang (1 \rightarrow 6) yang ditulis dengan notasi β -(1 \rightarrow 3)-(1 \rightarrow 6)-glucan (Chema *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Struktur β -(1 \rightarrow 3)-(1 \rightarrow 6)-glucan (Chema *et al.*, 2015)

Dinding sel *Candida albicans* terdiri dari dua bagian yaitu bagian luar dan dalam. Pada bagian luar dinding sel, terdapat banyak glikoprotein terglukosilasi. Protein ini berperan sebagai adhesin, invasin. Pada bagian luar dinding selnya, terdapat berbagai jenis manan seperti α -1,2 manan terikat O, N-manan dengan banyak cabang yang terdiri atas rantai utama α -1,6 manan dengan rantai samping α -1,2 manose dan residu α 1,3 manose, dengan β -1,2 manose terikat pada rantai samping stabil asam dan fosfodiesterase labil asam. Struktur O-manan pada *Candida albicans* terdiri atas 1–5 manose terikat α -1,2. Dinding sel bagian dalam *Candida albicans* membentuk membran yang terdiri atas β -1,3 glucan secara dominan dan sedikit kitin sebagai struktur kuat yang memberi bentuk sel serta mampu menstimulasi imunitas hospes (Whitittington *et al.*, 2014).

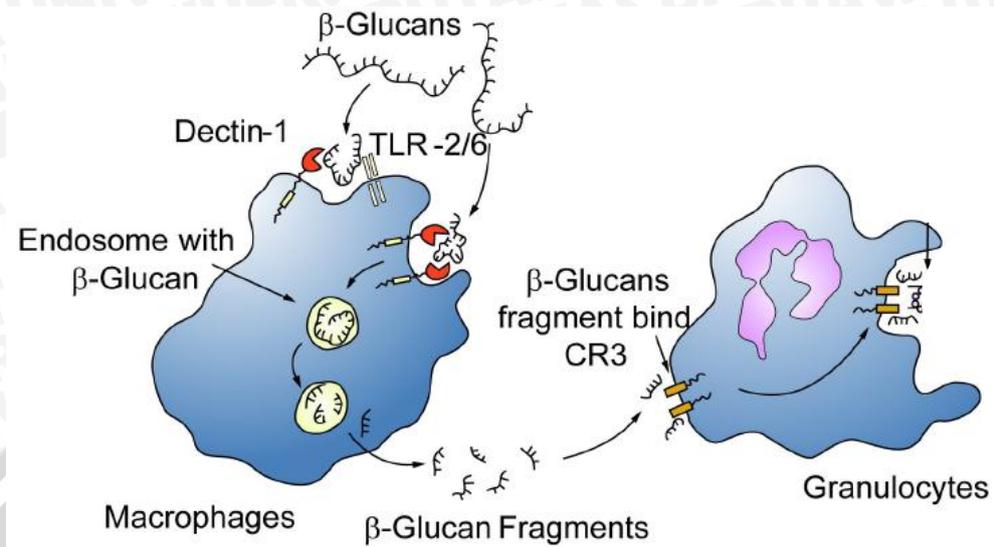


Gambar 2.4 Struktur Dinding Sel *Candida albicans* (Chan *et al.*, 2009)

β -glucan umumnya berbentuk karbohidrat yang tidak dicerna dan tidak difermentasi oleh flora normal usus. β -glucan menstimulasi imunitas dengan langsung berikatan pada reseptor sel imun. β -glucan akan dikenali oleh reseptor dectin-1, reseptor komplemen 3, dan *toll like receptor* (TLR), yang dimiliki oleh sel-sel imun seperti monosit, makrofag, sel dendritik (SD), netrofil, eosinofil, dan sel *natural killer* (NK) (Stier *et al.*, 2014).

Karakteristik β -glucan pada *Candida albicans* berbeda dengan fungi lainnya. β -glucan *Candida albicans* memiliki komposisi β -(1 \rightarrow 6)-glucan dalam porsi yang besar. Fungi seperti *Saccharomyces cerevisiae* memiliki hanya sekitar 5% β -(1 \rightarrow 6)-glucan pada dinding selnya, sedangkan *Candida albicans* memiliki sekitar 20% β -(1 \rightarrow 6)-glucan pada dinding selnya (Klis *et al.*, 2001). Signifikansi dari struktur β -(1 \rightarrow 6)-glucan adalah terjadinya stimulasi sel imun seperti neutrofil, makrofag, dll. secara lebih kuat jika rantai cabang (1 \rightarrow 6) banyak pada β -(1 \rightarrow 3)-(1 \rightarrow 6)-glucan (Cleary *et al.*, 1999) sehingga *Candida albicans* adalah sumber β -glucan yang memiliki potensi tinggi sebagai imunomodulator.

Saat diberikan secara oral pada manusia, β -glucan meningkatkan produksi IgA pada saliva secara signifikan. Pada studi hewan, diketahui bahwa β -glucan memasuki usus halus dan ditangkap oleh makrofag. Saat berada dalam makrofag, β -glucan difragmentasi menjadi ukuran yang lebih kecil dan dibawa menuju sumsum tulang serta organ retikuloendotelial. Setelah tiba pada sumsum tulang ataupun organ retikuloendotelial, β -glucan berukuran kecil dikeluarkan oleh makrofag, kemudian ditangkap oleh granulosit, monosit, dan SD yang mengakibatkan stimulasi respon imun (Chan *et al.*, 2009).



Gambar 2.5 β -glucan dalam Menstimulasi Imunitas (Chan *et al.*, 2009)

Keterangan: β -glucan adalah partikulat polisakarida besar. Untuk dapat memberi efek modulasi sistem imun, β -glucan terlebih dahulu difragmentasi oleh makrofag menjadi fragmen-fragmen kecil β -glucan. Fragmen-fragmen tersebut kemudian akan berikatan dengan reseptor komplemen 3 pada sel imun dan menghasilkan efek stimulasi sistem imun.

Pemberian β -glucan secara oral mempengaruhi imunitas mukosa yang ditunjukkan oleh peningkatan jumlah limfosit intraepitel pada usus mencit. Pada tikus, absorpsi β -glucan melalui gastrointestinal menuju sirkulasi sistemik menyebabkan peningkatan respon imun dan resistensi terhadap agen infeksius. Hal ini dibuktikan oleh sebuah penelitian yang dilakukan oleh Stier *et al.* tahun 2014 dimana sekelompok mencit antraks diberi β -glucan dan kelompok lain menerima plasebo. Mencit yang diberi perlakuan β -glucan bertahan dan sembuh, sedangkan pada kelompok kontrol, 50% mencit mati, hal ini menunjukkan adanya peningkatan imunitas mencit yang diberi β -glucan.

2.7 slgA

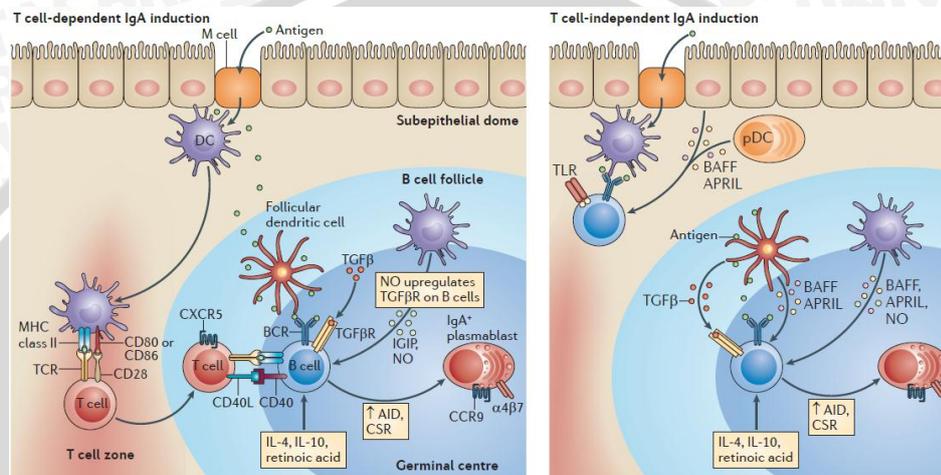
Pada *lamina propria* terdapat banyak sel plasma yang mensekresi slgA. slgA ditransport melalui epitel menuju permukaan luar epitel dan disekresi sebagai molekul slgA dimerik yang terikat dengan rantai-J. Bentuk dimer slgA ini

diendositosi pada permukaan basolateral epitel yang difasilitasi oleh *poly-Ig receptor* (pIgR) untuk kemudian disekresi ke lumen usus. Untuk melindungi sIgA dari degradasi, yang terlalu cepat, bagian Fc dari sIgA terikat pada bagian ekstraseluler dari pIgR (Pavot *et al.*, 2012).

Pada organ-organ yang menjadi tempat efektor sistem imun, seperti *Lamina propria*, dimana sel-sel efektor banyak terdapat, antibodi sekretori mempunyai peranan penting dalam merespon antigen asing. sIgA merupakan isotipe antibodi yang terbanyak. sIgA terutama terdapat pada lapisan epitel intestinal, organ respirasi, dan organ reproduksi dimana fungsi utama sIgA adalah antibodi netralisasi. Patogen yang berada dalam lumen intestinal mengawali invasinya dengan melakukan adhesi pada sel epitel intestinal. Dengan adanya sIgA ini, molekul membran sel patogen yang akan digunakan untuk mengawali adhesi ditutupi oleh sIgA sehingga patogen gagal melakukan adhesi dan terbuang melalui anus bersama dengan feses (Pavot *et al.*, 2012).

Induksi pembentukan sIgA pada PP dihasilkan melalui proses dependen sel T dan independen sel T. Antigen ditransmisikan oleh sel M kemudian difagositosis oleh SD pada subepitelial. Pada jalur pembentukan sIgA dependen sel T, awalnya SD memasuki zona sel T interfolikuler untuk mengaktifkan sel T naif yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel T efektor. Lalu, SD memasuki folikel sel B dan mensekresi sitokin penginduksi sIgA. Sel B distimulasi oleh sel T tersebut yang mengekspresikan ligan CD40 (CD40L) dan sitokin penginduksi *activation-induced cytidine deaminase* (AID) pada sel B dan *class-switch recombination* (CSR). Ekspresi *transforming growth factor β receptor* (TGF β R) ditingkatkan oleh *nitric oxide* (NO). Pada jalur induksi sIgA independen sel T, AID diinduksi oleh mekanisme inat, antara lain persinyalan *Toll-like receptor* (TLR), B

cell activating factor (BAFF) dan a proliferation-inducing ligand (APRIL), yang dihasilkan oleh SD, *plasmacytoid SD's* (pSDs) dan sel dendritik folikular. Kedua jalur bisa saling berinteraksi untuk mengarahkan pada *class switching* terhadap sIgA (lihat Gambar 2.5) (Pabst, 2012).

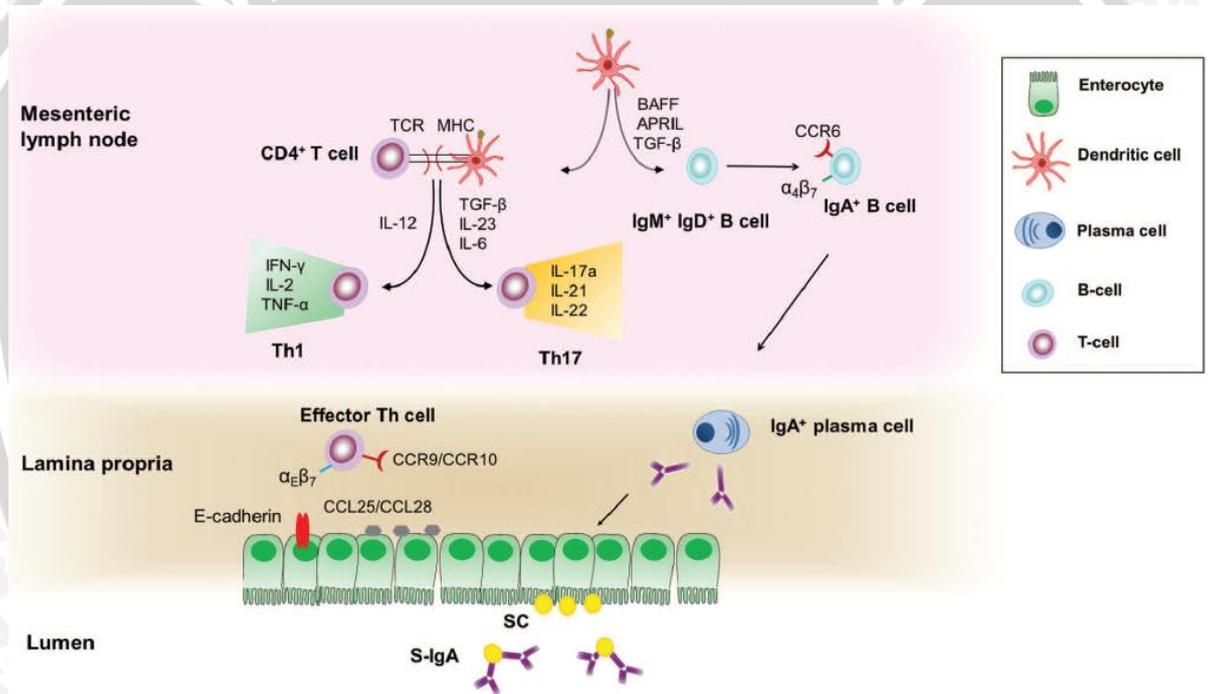


Gambar 2.6 Rangkaian Kejadian Induksi sIgA oleh Antigen (Pabst, 2012)

Keterangan: Pembentukan sIgA pada usus halus terjadi dengan mekanisme bergantung sel T dan tidak bergantung sel T. Pada mekanisme bergantung sel T (gambar sebelah kiri) antigen yang masuk melalui sel M difagositosis oleh SD, kemudian dipresentasikan ke sel T, selanjutnya sel T akan mengaktivasi sel B sehingga sel B mengalami maturasi menjadi sel plasma yang mensekresi sIgA. Berbeda dengannya, pada mekanisme tidak bergantung sel T (gambar sebelah kanan), sel dendritik langsung mempresentasikan antigen yang telah diproses ke sel B sehingga sel B langsung mengalami maturasi menjadi sel plasma yang mensekresi sIgA.

Awalnya SD aktif bermigrasi menuju limfonodus mesenterikus dan memproses partikel β -glucan menjadi partikel yang akan dipresentasikan ke sel T. Presentasi β -glucan oleh SD melalui MHC kelas II kepada sel T helper $CD4^+$, menghasilkan aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi sel Th_{17} dan Th_1 spesifik antigen. SD dan epitel intestinal memproduksi sitokin – sitokin seperti BAFF, APRIL, dan TGF- β_1 yang menginduksi proses alih isotip dan diferensiasi *IgA-committed B cell* menjadi *IgA-producing plasma cell* yang memproduksi IgA. *Antigen presenting cell* (APC) dan *antigen primed lymphoid cell* akan melalui limfonodus mesenterikus, melalui duktus torasikus menuju aliran darah dan

berakhir pada efektor mukosa seperti epitel dan lamina propria, tempat respon imun selular (limfosit T efektor) dan humoral (sIgA yang diproduksi sel plasma) dihasilkan. Setelah mencapai target jaringan (lamina propria), sel plasma IgA⁺ akan aktif mensekresi IgA monomer. IgA tersebut akan ditangkap oleh sel enterosit dan ditambahkan komponen sekretori, sehingga terbentuk dimer IgA yang terkonjugasi dengan komponen sekretori (sIgA). sIgA ini akan ditranslokasi oleh enterosit menuju lumen dan memberi aksi kerja antibodi di lumen usus halus (lihat gambar 2.6) (Smet *et al.*, 2015).



Gambar 2.7 Mekanisme Sekresi sIgA (Smet *et al.*, 2015)

Keterangan: SD yang aktif mensekresi sitokin untuk diferensiasi dan maturasi sel B pada limfonodus mesenterikus. Sel B yang matur menjadi sel plasma yang oleh aliran darah bermigrasi ke lamina propria. Pada jaringan ini, sel plasma akan mensekresi IgA. Antibodi tersebut ditangkap oleh enterosit dan dimodifikasi menjadi sIgA yang disekresi ke lumen usus halus.