

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid adalah penyakit demam sistemik akut generalisata yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, biasanya menyebar melalui ingesti makanan dan air yang tercemar (Dorland, 2002). Demam tifoid merupakan penyakit febril akut dan sering mengancam nyawa yang disebabkan oleh infeksi sistemik dari bakteri *Salmonella typhi*. Gejala meliputi onset bertahap dari demam yang berkelanjutan, menggigil, pembesaran hepar dan lien, serta nyeri perut. Dalam beberapa kasus, pasien mengalami ruam, mual, anoreksia, diare atau sembelit, sakit kepala, batuk nonproduktif, bradikardi relatif dan penurunan kesadaran (Buckle *et al.*, 2012; ODH, 2011).

2.1.2 Epidemiologi

Data terbaru di tahun 2000 melaporkan bahwa di seluruh dunia terdapat 22 juta kasus baru demam tifoid dengan angka mortalitas yang mencapai 210.000 orang (Buckle *et al.*, 2012). Insidensi tinggi demam tifoid (>100 kasus / 100.000 populasi / tahun) ditemukan di Asia Selatan, Asia Tenggara dan Afrika Selatan sebanyak 80% kasus berasal dari area kumuh di Bangladesh, Tiongkok, India, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan dan Vietnam (Alam, 2011). Di Indonesia penyakit ini mempunyai kecenderungan meningkat yaitu insiden pada tahun 1990 adalah 92 menjadi 154 per 10.000 penduduk pada tahun 1994. Angka kematian penyakit demam tifoid adalah 2-5% dari seluruh kasus kematian.

Selanjutnya dari kasus-kasus penyakit demam tifoid sekitar 3-5% pasien menjadi karier asimtomatik (Muliawan, 2000). Pada anak-anak, insidens demam tifoid di Indonesia pada usia masing-masing 0-1, 2-4, 5-15 adalah sebagai berikut 0,0/100.000; 148,7/100.000; 180,3/100.000; dengan rata-rata 81,7/100.000 (Alam, 2011).

2.1.3 Etiologi

Demam tifoid yang disebut juga demam enteric merupakan infeksi serius yang disebabkan oleh dua macam bakteri *Salmonella* yaitu *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*. Infeksi oleh bakteri *Salmonella paratyphi* menyebabkan demam tifoid yang lebih ringan dibandingkan infeksi oleh *Salmonella typhi*. Bakteri dapat ditemukan di urine dan feses (tinja) dari orang yang terinfeksi (NHS Tayside, 2010). Masa inkubasi bakteri ini 10 sampai 20 hari bergantung pada seberapa besar dosis bakteri yang masuk ke tubuh. Pada infeksi ringan, bakteri ini akan segera dieliminasi dan mungkin hanya menimbulkan gejala ringan. Diagnosis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan feses dan darah untuk mencari bakteri *Salmonella typhi* (EFPIA, 2006).

2.1.4 Definisi Kasus

Berikut ini adalah definisi kasus dari demam tifoid, antara lain:

- *Confirm case* demam tifoid

Pasien dengan demam (38°C atau lebih) yang berlangsung minimal tiga hari, dengan kultur positif mengandung *Salmonella typhi* pada darah, sumsum tulang dan cairan usus.

- *Probable case* demam tifoid

Pasien dengan demam (38°C atau lebih) yang berlangsung minimal tiga hari, dengan *serodiagnosis* atau tes deteksi antigen positif tetapi tanpa isolasi kuman *Salmonella typhi*.

- *Chronic carrier*

Ekskresi *Salmonella typhi* di feses atau urine (atau hasil kultur positif berulang pada cairan empedu atau *duodenal string*) selama lebih dari satu tahun setelah onset demam tifoid akut. Terdapat pula *short-term carrier* tetapi peran epidemiologisnya tidak sepenting *chronic carrier*. Beberapa pasien mengekskresikan *Salmonella typhi* meski tidak memiliki riwayat demam tifoid (WHO, 2003).

2.1.5 Penularan

Manusia merupakan satu-satunya *host* dari bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri ini akan berada di pembuluh darah dan saluran pencernaan pada orang yang terinfeksi demam tifoid. Demam tifoid terjadi bila seseorang mengonsumsi makanan atau minuman yang telah terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella typhi*. Saat bakteri ini masuk ke dalam tubuh, mereka akan segera bermultiplikasi dan menyebar pada pembuluh darah. Terdapat pula sejumlah kecil pasien yang disebut *carrier*, yang telah sembuh dari demam tifoid tapi masih terdapat bakteri *Salmonella typhi* dalam tubuhnya. Pada pasien maupun *carrier* dapat ditemukan bakteri *Salmonella typhi* pada tinja mereka (ODH, 2011; EFPIA, 2006).

2.1.6 Tanda dan Gejala

Gejala demam tifoid muncul setelah beberapa minggu dan biasanya berupa pusing, demam tinggi, pusing, mual, penurunan nafsu makan, nyeri

sendi, berkeringat, nyeri tenggorokan, batuk tidak berdahak, konstipasi yang kemudian diikuti diare pada minggu kedua atau ketiga serta adanya bercak-bercak kemerahan atau *rose spot* pada kulit. Gejala muncul biasanya satu sampai tiga minggu setelah bakteri masuk ke dalam tubuh tapi dapat juga muncul setelah tiga hari atau setelah delapan minggu. Sebagian besar pasien sembuh setelah diterapi selama dua minggu tetapi penyakit ini dapat juga menetap hingga berbulan-bulan jika tidak diterapi dengan benar. Kurang lebih 2%-5% pasien akan menjadi *carrier* (NHS Tayside, 2010; ODH, 2011).

2.1.7 Patofisiologi

Demam tifoid memiliki dua fase. Ketika bakteri *Salmonella typhi* tertelan, bakteri akan bermultiplikasi dan menyebar ke dalam pembuluh darah. Tubuh akan bereaksi berupa demam hingga 40°C dan keadaan umum pasien menjadi buruk. Pasien akan merasa lemas, muntah atau nyeri perut, pusing atau hilang nafsu makan. Pada beberapa pasien muncul *rose spot* pada kulit. Bakteri akan melakukan penetrasi jauh ke dalam sumsum tulang, hepar dan saluran empedu, di tempat ini bakteri akan diekskresi ke feses. Fase pertama berlangsung selama satu minggu dan pada akhir fase pertama pasien akan tampak makin lesu dan mengalami penurunan kesadaran (EFPIA, 2006).

Pada fase kedua, bakteri *Salmonella typhi* akan penetrasi ke jaringan imun di usus halus dan menyebabkan munculnya gejala nyeri perut. Dua sampai tiga minggu kemudian, muncul gejala infeksi usus dimana suhu tubuh tetap tinggi. Pada minggu ketiga, konstipasi akan berganti menjadi diare yang parah. Tinja dapat pula mengandung darah. Setelah minggu keempat atau kelima demam akan turun dan keadaan umum pasien berangsur-angsur membaik. Jika terapi antibiotik dimulai tepat waktu, proses perbaikan akan terjadi dalam dua

atau tiga hari dan jarang menimbulkan kematian. Namun, jika pasien tidak mendapat terapi, sebanyak 20% pasien akan meninggal karena komplikasi dari infeksi (EFPIA, 2006).

2.1.8 Terapi dan Pencegahan

2.1.8.1 Penatalaksanaan Umum

Terapi suportif penting dalam manajemen demam tifoid, seperti rehidrasi oral atau intravena, pemakaian antipiretik dan transfusi darah dan nutrisi bila diperlukan. Lebih dari 90% pasien dapat ditangani di rumah dengan antibiotik oral, perawatan yang optimal dan pengawasan terhadap terjadinya komplikasi atau gagal terapi. Pada pasien yang muntah terus-menerus, diare berat dan distensi abdomen perlu dirujuk ke rumah sakit dan diberi antibiotik parenteral (WHO, 2003).

2.1.8.2 Terapi Antimikroba

Pada orang dewasa *fluoroquinolone* merupakan antimikroba yang optimal untuk terapi demam tifoid. *Fluoroquinolone* relatif murah, toleransi baik, lebih cepat bereaksi dan lebih efektif daripada obat lini pertama terdahulu, seperti *chloramphenicol*, *ampicillin*, *amoxicillin* dan *trimethoprim-sulfamethoxazole*. *Fluoroquinolone* mampu menembus jaringan dengan sempurna, membunuh bakteri *Salmonella typhi* pada *intracellular stationary stage* di monosit atau makrofag dan memiliki level aktif obat yang lebih tinggi dibandingkan obat lain di kandung empedu. *Fluoroquinolone* memiliki respon terapi yang cepat, misalnya menghilangkan demam dan gejala dalam tiga sampai lima hari, dan *post-treatment carriage* yang sangat rendah. Secara umum, obat golongan *fluoroquinolone* dapat ditoleransi dengan baik. Namun, di beberapa negara

penggunaan *fluoroquinolone* relatif kontraindikasi pada anak-anak karena dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan artikular. Obat golongan ini tidak dianjurkan untuk pemberian rutin pada anak-anak (WHO, 2003).

Tabel 2.1 Terapi Demam Tifoid

Kecurigaan	Terapi Optimal			Obat Alternatif		
	Antibiotik	Dosis/ hari (mg/kg)	Hari	Antibiotik	Dosis/ hari (mg/kg)	Hari
Sensitif penuh	<i>Fluoroqui- nolon</i> (<i>ofloxacin</i> atau <i>ciproflo- xacin</i>)	15	5-7	<i>Chloramphe- nicol</i>	50-75	14-21
				<i>Amoxicillin</i>	75-100	14
				<i>TMP-SMX</i>	8-40	14
<i>Multidrug Resistance</i>	<i>Fluoroqui- nolon</i> atau	15	5-7	<i>Azhithromycin</i>	8-10	7
	<i>cefixime</i>	15-20	7-14	<i>Cefixime</i>	15-20	7-14
Resisten <i>Quinolone</i>	<i>Azhithro- mycin</i> atau <i>ceftriaxone</i>	8-10 75	7 10-14	<i>Cefixime</i>	20	7-14

(WHO, 2003)

2.1.8.3 Prevensi

Untuk pencegahan terdapat dua macam vaksin tifoid yang tersedia:

1. *Live oral vaccine* Ty21a yang tersedia dalam bentuk kapsul atau cair yang terdiri dari empat dosis. Kapsul diminum tiap dua hari dalam keadaan perut kosong. Vaksin memerlukan waktu dua minggu untuk berefek. Vaksin ini dapat diberikan pada anak usia lima tahun atau lebih.

2. Vaksin yang mengandung *Vi polysaccharide* yang diberikan dalam dosis tunggal berupa injeksi subkutan atau intramuskular. Efek proteksi mulai muncul tujuh hari setelah injeksi dan proteksi maksimal dicapai dua puluh delapan hari setelah injeksi setelah konsentrasi antibodi tertinggi telah tercapai. Vaksin ini dapat diberikan pada anak usia dua tahun atau lebih (EFPIA, 2006; WHO, 2003).

Tabel 2.2 Informasi Vaksin Demam Tifoid

Nama Vaksin	Pemberian	Dosis yang diperlukan	Jarak antardosis	Waktu yang diperlukan vaksin untuk berefek	Usia minimal	Booster diperlukan setiap
Ty21a	Kapsul per oral	4	2 hari	2 minggu	5 tahun	5 tahun
ViCPS	Injeksi	1	-	1 minggu	2 tahun	3 tahun

(ODH, 2011; EFPIA, 2006; WHO, 2003)

Pada negara endemik demam tifoid strategi prevensi yang paling efektif adalah ketersediaan akses terhadap air yang bersih dan aman, kebersihan dalam penyajian dan pengolahan makanan serta sanitasi yang memadai. Selain itu, edukasi juga penting untuk meningkatkan kesadaran masyarakat dan mendorong perubahan perilaku seperti rutin mencuci tangan dengan sabun dan air hangat, menjaga kebersihan peralatan rumah tangga dan menghindari makanan dan minuman yang beresiko terkontaminasi bakteri (NHS Tayside, 2010; EFPIA, 2006; WHO, 2003).

2.2 *Salmonella typhi*

2.2.1 Taksonomi

Taksonomi *Salmonella* kompleks karena perkembangan dan penggunaan beberapa nomenklatur yang berbeda selama bertahun-tahun. Klasifikasinya sangat sulit karena organisme tersebut merupakan rangkaian kesatuan dan bukan tertentu. Anggota genus *Salmonella* awalnya diklasifikasikan berdasarkan epidemiologi, jangkauan penjamu, reaksi biokimia dan struktur antigen O, H dan Vi (bila ada). Skema antigenik Kauffmann-White memberikan lebih dari 2000 spesies *Salmonella* karena setiap spesies antigenik baru yang ditemukan diberi nama spesies tersendiri, misalnya *Salmonella typhimurium* (Brooks *et al.*, 2004; Dzen *dkk.*, 2010).

Genus *Salmonella* dibagi menjadi dua spesies yaitu *enterica* dan *bongori*. Spesies *Salmonella enterica* dibagi menjadi enam subgroup berdasarkan hibridisasi DNA:

- *Salmonella* subgroup I: *Salmonella enterica* subspecies *enteric*
- *Salmonella* subgroup II: *Salmonella enterica* subspecies *salamae*
- *Salmonella* subgroup IIIa: *Salmonella enterica* subspecies *arizonae*
- *Salmonella* subgroup IIIb: *Salmonella enterica* subspecies *diarizonae*
- *Salmonella* subgroup IV: *Salmonella enterica* subspecies *houtenae*
- *Salmonella* subgroup VI: *Salmonella enterica* subspecies *indica*

Subgroup IIIa dan IIIb awalnya dianggap genus yang terpisah yakni *Arizonae* dan kadangkala masih digunakan meskipun sudah tidak berlaku. Di luar sejarahnya, subgroup IIIb hampir berhubungan dengan subgroup *Salmonella enterica* yang lain dibandingkan dengan subgroup IIIa. Awalnya *Salmonella bongori* dimasukkan dalam *Salmonella enterica* subgroup V, tetapi kemudian dipisahkan menjadi

spesies *Salmonella* tersendiri. Namun, untuk kemudahan dan kenyamanan, *strain* ini kadangkala masih disebut “subgrup V” (Bishop, 2011).

2.2.2 Morfologi

Salmonella merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang (basil) yang panjangnya bervariasi dan tidak membentuk spora, seperti yang tampak pada gambar 2.1. Sebagian besar isolat motil dengan flafel peritrika (*peritrichous flagella*). *Salmonella* mudah tumbuh pada medium sederhana, misalnya pada medium agar XLD, seperti yang tampak pada gambar 2.2, tapi hampir tidak pernah memfermentasikan laktosa atau sukrosa. Organisme ini membentuk asam dan kadang-kadang gas dari glukosa dan manosa. *Salmonella* biasanya menghasilkan gas hidrogen sulfida (H_2S). Mereka mampu bertahan di air yang membeku dalam waktu yang lama. *Salmonella* resisten terhadap bahan kimia tertentu (misalnya hijau brilian, natrium tetrasetat, natrium deoksikolat) yang mampu menghambat bakteri enterik lain. Oleh karena itu, senyawa-senyawa tersebut berguna untuk inklusi isolate *Salmonella* dari feses ke medium (Jana, 2005; Brooks *et al.*, 2004).



Gambar 2.1 Bakteri *Salmonella typhi* dengan pengecatan gram dengan perbesaran

10x100 (Todar, 2012)



Gambar 2.2 Kultur *Salmonella* pada media agar XLD (Todara, 2012)

2.2.3 Struktur Antigen

Antigen O dan H adalah antigen utama yang digunakan untuk penggolongan *Salmonella*. Antigen O pada *Salmonella* mirip dengan antigen O pada famili *Enterobacteriaceae* yang lain, tetapi antigen H berbeda karena adanya mekanisme *diphase* (Dzen *dkk.*, 2010). Antigen somatik (O) atau antigen dinding sel merupakan antigen yang stabil terhadap pemanasan dan resisten terhadap alkohol. Antigen H atau antigen flagela merupakan protein yang labil terhadap pemanasan. Mencampurkan sel *Salmonella* dengan antisera spesifik flagel akan menghasilkan pola karakteristik aglutinasi (bakteri akan menempel satu dengan lainnya menggunakan flagella dan dapat dipisahkan dengan goncangan). Antibodi anti-flagela dapat menyebabkan immobilisasi bakteri dengan antigen H yang sesuai (Todara, 2012).

Antigen H bisa berupa salah satu atau dua dari fase antigenik mayor yaitu fase-1 yang merupakan fase spesifik atau pada fase-2 yang merupakan fase non spesifik. Antigen H fase-1 hanya dimiliki oleh beberapa organisme dan hanya bereaksi dengan antisera homolog. Antigen H fase-2 dimiliki oleh banyak organisme dan bereaksi dengan antisera heterolog (Dzen *dkk.*, 2010).

Antigen permukaan atau *envelope* yang sering dijumpai pada bakteri enterik lainnya (misalnya *Eschericia coli* dan *Klebsiella*), dapat pula ditemukan pada beberapa subgrup *Salmonella*. Antigen permukaan di *Salmonella* dapat menutupi antigen O sehingga bakteri tidak dapat diaglutinasi oleh antisera O. Salah satu antigen permukaan spesifik yang terkenal adalah antigen Vi (*virulence*). Antigen ini akan mencegah destruksi intraseluler di dalam sel hospes (Todar, 2012; Dzen *dkk.*, 2010).

Terdapat pula variasi pada bakteri *Salmonella*. Bakteri *Salmonella* dapat kehilangan antigen H dan menjadi tidak motil. Hilangnya antigen O akan mengakibatkan perubahan bentuk koloni yang halus menjadi kasar. Antigen Vi dapat hilang sebagian atau seluruhnya. Antigen dapat diperoleh atau hilang pada proses transduksi (Brooks *et al.*, 2004).

2.2.4 Penentu Patogenitas

Salmonella adalah organisme yang kompleks yang memproduksi berbagai faktor virulensi, termasuk antigen permukaan, faktor-faktor yang berperan pada invasi, endotoksin, sitotoksin dan enterotoksin (Dzen *dkk.*, 2010). Berikut ini adalah beberapa faktor yang menentukan patogenitas *Salmonella typhi*:

- Faktor permukaan

Kemampuan *Salmonella* untuk menempel pada reseptor sel hospes dan bertahan hidup secara intraseluler kemungkinan karena adanya *O antigenic side chains* atau pada serotipe *typhi* karena adanya antigen Vi. Koloni kasar pada varian yang tidak memiliki *O antigenic side chains* adalah avirulen, sedangkan varian dengan koloni yang halus bersifat virulen. Antigen O dari *Salmonella* penting untuk menentukan kepekaan beberapa serotipe terhadap

protein komplemen, *host cationic proteins* dan interaksinya dengan makrofag. Bakteri dengan antigen O yang utuh akan lebih resisten daripada varian kasar (*rough variant*) terhadap pembunuhan oleh komplemen pada serum normal. Hal ini kemungkinan karena perlindungan dari *complement-activating lipid A* dan *lipopolysaccharide (LPS) core polysaccharides* oleh polisakarida antigen O. Antigen O mencegah aktivasi dan deposisi faktor komplemen pada permukaan bakteri dengan derajat yang bervariasi. Kemampuan antigen O untuk melindungi mikroorganisme terhadap pengaruh komplemen dan fagositosis juga tergantung pada cara masuk dari serotipe. Perbedaan dalam kecepatan fagositosis juga dipengaruhi oleh adanya antigen Vi. *Salmonella typhi* dengan antigen Vi tidak difagositosis oleh sel-sel *polymorphonuclear (PMN)* secepat bakteri tanpa antigen Vi dengan mencegah ikatan antara molekul C3b dengan antigen Vi.

- Daya invasi

Bakteri *Salmonella* yang virulen bisa menembus lapisan epitel usus halus. Namun bakteri ini tidak hanya tinggal dalam lapisan epitel, melainkan juga melakukan penetrasi ke jaringan subepitelial. Bakteri ini akan mensintesis protein baru bila ditumbuhkan bersama dengan sel mamalia dan protein baru ini diperlukan untuk perlekatan dan penetrasi pada sel mamalia tersebut. Apabila bakteri *Salmonella* telah mencapai epitel, akan mulai terjadi proses degenerasi *brush border*. Selanjutnya, bakteri akan masuk ke dalam sel kemudian dengan cepat akan dikelilingi oleh *inverted cytoplasmic membrane* mirip seperti vakuola fagositik. Kemudian bakteri ini akan melewati sel epitel dan masuk ke lamina propria. Kadang-kadang penetrasi ini terjadi pada *intercellular junction*. Setelah penetrasi, bakteri akan bermultiplikasi dan

menyebar ke bagian tubuh yang lain. Degenerasi epitel terjadi selama stadium akhir penyakitnya.

- Endotoksin

Endotoksin berperan pada patogenesis infeksi *Salmonella*, terutama selama stadium bakteremia dari demam enterik, dimana endotoksin bertanggung jawab atas terjadinya demam. Endotoksin (senyawa LPS) dalam aliran darah pada awalnya berikatan dengan protein tertentu dalam sirkulasi, kemudian mengadakan interaksi dengan reseptor pada makrofag, monosit dan sel-sel *Retikulo Endotelial System* (RES). *Interleukin 1* (IL-1), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan sitokin yang lain akan dilepaskan, serta komplemen dan rangkaian koagulasi diaktifkan. Secara klinis atau eksperimental dapat diamati gejala-gejala sebagai berikut:

- Demam, leukopenia dan hipoglikemia
- Hipotensi dan syok karena gangguan perfusi organ-organ vital (otak, jantung, ginjal)
- Koagulasi intravaskuler
- Kematian akibat disfungsi organ yang berlebihan

- Faktor-faktor lain

Enterotoksin *Salmonella* mirip dengan *heat-labile enterotoxin* (LT) maupun *heat-stabile enterotoxin* (ST) dari *E.coli* tapi perannya pada patogenesis penyakit masih belum jelas. Enterotoksin dari bakteri *Salmonella* berpengaruh pada usus kecil. Enterotoksin ini tergolong *cell associated* dan tidak diekskresikan secara ekstraseluler. Peranan enterotoksin ini bervariasi tergantung mikroorganismenya, misalnya pada serotipe *typhimurium* akan menyebabkan ileitis berat, dimana hal ini tidak terjadi pada serotipe lainnya.

Salmonella juga memproduksi sitotoksin yang berbeda dengan enterotoksin. Sitotoksin berhubungan dengan membrane terluar bakteri, dimana toksin ini penting untuk proses invasi dan pertahanan terhadap destruksi seluler (Dzen dkk., 2010).

2.2.5 Uji Diagnostik Laboratorium

2.2.5.1 Spesimen

Bahan pemeriksaan darah untuk biakan harus diambil berulang kali. Pada demam enterik dan septicemia, biakan darah biasanya akan positif pada minggu pertama penyakit. Biakan urine dapat positif setelah minggu kedua. Selain itu, biakan sumsum tulang dapat bermanfaat untuk diagnostik (Brooks *et al.*, 2004; Dzen dkk., 2010).

2.2.5.2 Metode Isolasi *Salmonella*

Bakteri *Salmonella* dapat dibiakkan pada beberapa medium berikut:

- Biakan pada medium diferensial

Medium EMB, MacConkey atau medium deoksikolat dapat mendeteksi dengan cepat bakteri yang tidak memfermentasikan laktosa, misalnya *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Serratia* dan *Pseudomonas*. Bakteri gram positif akan sedikit dihambat. Medium bismuth sulfit dapat mendeteksi dengan cepat bakteri *Salmonella* yang membentuk koloni hitam (*black jet*) karena produksi H₂S.

- Biakan pada medium selektif

Spesimen ditanam pada agar *salmonella-shigella* (SS), agar enteric Hektoen, XLD atau agar deoksikolat-sitrat, yang membantu pertumbuhan bakteri *Salmonella* dan *Shigella*.

- Biakan pada medium yang diperkaya

Spesimen (biasanya feses) ditanam di dalam selenit F atau kaldu tetrationsat.

Keduanya akan menghambat replikasi bakteri normal usus dan memungkinkan multiplikasi bakteri *Salmonella*. Setelah inkubasi selama satu sampai dua hari, spesimen tersebut ditanam pada medium diferensial dan medium selektif.

- Identifikasi terakhir

Koloni yang dicurigai pada medium padat diidentifikasi dengan pola reaksi biokimia dan uji aglutinasi *slide* dengan serum spesifik (Brooks *et al.*, 2004; Dzen *dkk.*, 2010).

2.2.5.3 Metode Serologi

Teknik serologi digunakan untuk mengidentifikasi biakan yang tidak diketahui dengan serum yang telah diketahui dan juga dapat digunakan untuk menentukan titer antibodi pada pasien yang tidak diketahui penyakitnya. Tes aglutinasi ini dapat dilakukan dengan dua cara berikut ini:

- Tes aglutinasi pada gelas objek

Pada pemeriksaan ini, serum yang telah diketahui dan biakan yang tidak diketahui dicampur di atas *slide*. Reaksi positif adalah jika terjadi penggumpalan (*clumping*) dalam beberapa menit. Tes ini terutama berguna untuk identifikasi pendahuluan dari biakan.

- Tes aglutinasi dilusi tabung (tes Widal)

Pada infeksi *Salmonella typhi*, antibodi aglutinin dalam serum akan meningkat tajam selama minggu kedua dan ketiga. Sedikitnya diperlukan dua spesimen serum yang diambil dengan selang waktu tujuh sampai sepuluh hari untuk membuktikan adanya kenaikan titer antibodi. Adanya kenaikan titer

aglutinin empat kali lipat menunjukkan adanya infeksi yang bermakna. Cara ini dikerjakan dengan melakukan pengenceran serial (dua kali lipat) dari serum yang tidak diketahui dan kemudian direaksikan dengan antigen *Salmonella typhi*. Interpretasi hasilnya sebagai berikut:

- Titer O yang tinggi (≥ 160) menunjukkan adanya infeksi aktif
- Titer H yang tinggi (≥ 160) menunjukkan telah mendapat imunisasi atau pernah menderita infeksi
- Titer antibody yang tinggi terhadap antigen Vi terjadi pada *carrier*.

Tes Widal ini dapat juga dilakukan dengan menggunakan gelas objek (*Widal slide test*). Tes ini menggunakan serum dengan volume yang makin menurun dan dibaca dengan melihat adanya penggumpalan. Hasil tes serologi untuk infeksi bakteri *Salmonella typhi* harus diinterpretasikan secara hati-hati. Kemungkinan adanya antibodi yang bereaksi silang membatasi penggunaan tes serologi ini untuk diagnosis infeksi *Salmonella* (Brooks *et al.*, 2004; Dzen *dkk.*, 2010).

2.2.6 Imunitas

Infeksi oleh *Salmonella typhi* biasanya menimbulkan imunitas dalam tingkat tertentu. Infeksi ulang dapat terjadi tetapi biasanya akan lebih ringan dibandingkan infeksi pertama. Adanya antibodi terhadap antigen O dan Vi dalam sirkulasi berhubungan dengan resistensi terhadap penyakit dan infeksi. Namun, kekambuhan dapat terjadi dua sampai tiga minggu setelah penyembuhan meskipun telah terbentuk antibodi. Antibodi IgA sekretorik dapat mencegah penempelan *Salmonella* pada epitel usus (Brooks *et al.*, 2004).

Orang dengan hemoglobin S/S (penyakit sel sabit) sangat rentan terhadap infeksi *Salmonella*, terutama osteomielitis. Orang dengan hemoglobin

A/S (ciri sel sabit) mungkin lebih rentan daripada individu normal yakni orang dengan hemoglobin A/A (Brooks *et al.*, 2004).

2.2.7 Pengobatan

Demam enterik dan bakteremia dengan lesi fokal memerlukan terapi antimikroba. Terapi antimikroba terhadap *Salmonella enterica* pada neonatus sangat penting. Pada sebagian besar kasus enterokolitis tidak membutuhkan terapi antimikroba. Pemberian antimikroba justru akan memperpanjang status *carrier*. Pengobatan enterokolitis sebaiknya diarahkan untuk pengobatan suportif dan menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit. Terapi antimikroba untuk infeksi *Salmonella* yang invasif adalah dengan menggunakan ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol atau sefalosporin generasi ketiga (Brooks *et al.*, 2004; Dzen *dkk.*, 2010).

Pada sebagian besar *carrier*, bakteri menetap pada kantung empedu (terutama jika terdapat batu empedu) dan di saluran empedu. Beberapa *carrier* kronik dapat diobati hanya dengan menggunakan ampisilin, tetapi pada kebanyakan kasus, kolesistektomi juga dibutuhkan untuk menuntaskan pengobatan *carrier* kronik (Brooks *et al.*, 2004; Dzen *dkk.*, 2010).

2.2.8 Resistensi

Selama beberapa dekade terakhir, resistensi antibiotik terhadap bakteri *Salmonella* semakin meningkat. Penyebabnya adalah penggunaan antibiotik yang berlebihan dan sembarangan dalam terapi pada manusia dan binatang, serta penambahan antibiotik pertumbuhan pada makanan hewan ternak. Resistensi antibiotik ini ditransmisikan secara genetik oleh plasmid. Resistensi terhadap ampisilin, streptomisin, kanamisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan

sulfonamid sudah sering dijumpai. Uji sensitivitas merupakan pemeriksaan penunjang yang penting untuk memilih antibiotik yang sesuai. Selain itu, peredaran dan penggunaan antibiotik yang berlebihan perlu diturunkan (Todar, 2012; Brooks *et al.*, 2004).

2.3 Sukun (*Artocarpus altilis*)

2.3.1 Taksonomi

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Viridaeplantae
Infrakingdom	: Streptophyta
Divisi	: Tracheophyta
Subdivisi	: Spermatophytina
Infradivisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Superordo	: Rosanae
Ordo	: Rosales
Famili	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Spesies	: <i>Artocarpus altilis</i>

2.3.2 Deskripsi Sukun (*Artocarpus altilis*)

Pohon sukun (*Artocarpus altilis*) tergolong pohon yang selalu berdaun hijau, seperti yang tampak pada gambar 2.3. Tinggi pohon sukun dapat mencapai 15 sampai 21 meter atau lebih dan diameter batangnya dapat mencapai dua meter. Pohon sukun akan mulai berbuah pada usia tiga sampai lima tahun dan akan terus berbuah selama bertahun-tahun. Getah putih seperti susu terdapat pada seluruh bagian dari pohon ini. Pohon sukun tergolong tanaman yang mudah ditanam, tidak memerlukan perawatan khusus dan dapat tumbuh pada berbagai kondisi ekologi. Tanaman ini tumbuh paling baik di dataran rendah yang panas tetapi dapat juga tumbuh di daerah basah bahkan dapat tumbuh di daerah yang sangat kering, di pulau karang dan pantai (Ragone, 2006; Ramadhani, 2009).



Gambar 2.3 Pohon *Artocarpus altilis* (Ragone, 2006)

Nenek moyang dari tanaman sukun adalah *Artocarpus camansi* Blanco (*breadnut*) yang berasal dari Papua Nugini, Indonesia dan Filipina. Tanaman sukun, baik yang berbiji maupun yang tidak berbiji, tidak secara alami tersebar di kepulauan Pasifik. Tanaman ini awalnya hanya ada di Pasifik bagian barat dan mulai ditanam dan disebar oleh manusia mulai 3000 tahun yang lalu. Di

Indonesia, tanaman ini tersebar merata hampir di seluruh daerah, terutama Jawa Tengah dan Jawa Timur (Ragone, 2006; Ramadhani, 2009).

Bunga tanaman sukun berkelamin tunggal (bunga jantan dan bunga betina terpisah), tetapi berumah satu. Bunga jantan berbentuk tongkat panjang (*club-shaped*) yang menggantung. Bunganya berwarna kuning dengan panjang 10-20 cm dan diameternya 5 cm. Serbuk sari berwarna kuning dan mudah diterbangkan oleh angin. Bunga betina berbentuk bulat atau agak silindris bertangkai pendek (*babal*) berwarna hijau dengan panjang 5-7 cm dan diameter 8-10 cm. Bunga betina merupakan bunga majemuk sinkarpik seperti pada nangka (Ramadhani, 2009; Ragone, 2006; Sari, 2010).

Penyerbukan pada sukun tergolong penyerbukan silang (*cross-pollinated*) dimana bunga jantan akan menyerbuki bunga betina dan nantinya akan berkembang menjadi buah. Meskipun terjadi penyerbukan, pembuahannya terjadi kegagalan sehingga buah yang terbentuk tidak berbiji. Kalaupun ada biji di dalam buah, biji tersebut tidak dapat digunakan sebagai bibit karena bersifat steril (Ragone, 2006; Sari, 2010).

Akar tanaman sukun tergolong akar adventif karena sebagian besar menyebar di dekat permukaan tanah. Bila tanaman sudah besar, kadang-kadang sebagian akar akan menyembul pada permukaan tanah. Jika dilukai, dari akar akan muncul tunas yang akan tumbuh sebagai tanaman baru (Mairina, 2009).

Daun sukun besar, lebar, kaku, tebal dan bentuknya bermacam-macam, seperti yang tampak pada gambar 2.4. Bagian permukaan atas daun halus, mengkilap, berwarna hijau tua dengan tulang daun berwarna hijau atau kuning kehijauan, sedangkan pada bagian bawah daun berwarna hijau pucat dan kasar. Daunnya berbulu halus dengan pangkal daun utuh dan kukuh yang panjangnya

3-5 cm. Daun pada tunas yang baru tampak lebih besar dan lebar daripada daun pada cabang yang lama. Ukuran daunnya bervariasi tergantung pada varietasnya, panjangnya antara 15-60 cm (Ragone, 2006; Mairina, 2009).



Gambar 2.4 Daun *Artocarpus altilis* (Ragone, 2006)

Buah sukun sangat bervariasi bentuk, ukuran dan tekstur permukaannya. Buahnya dapat berbentuk bulat atau oval dengan ukuran panjang lebih dari 30 cm, lebar antara 9-20 cm dan beratnya mencapai 0,25-6 kg. Kulit buahnya tebal dan teksturnya bervariasi dari halus hingga sedikit bergelombang atau berdiri. Warna kulitnya hijau muda, kuning kehijauan dan kuning saat telah masak. Pada kulit buahnya biasanya terdapat getah yang telah mengering. Daging buahnya berwarna putih atau kuning pucat dan bisa terdapat biji, tergantung pada varietasnya. Buahnya akan masak dan siap untuk dipanen dan dimakan setelah 15-19 minggu (Ragone, 2006).

Tanaman sukun memiliki morfologi yang sangat bervariasi, dari varietas yang buahnya mengandung banyak biji hingga varietas yang tidak berbiji sama sekali. Bijinya berdinding tipis, berbentuk irreguler, tebalnya 1-2 cm dan terdapat di daging buah. Kapsul luar biji biasanya berwarna coklat gelap mengkilap dan kapsul dalamnya berwarna coklat muda. Biji bisa mengandung sedikit *endosperm* dan tidak memiliki periode *dormant*. Biji sukun akan segera

berkecambah dan tidak mampu bertahan dalam kondisi yang kering. Biji jarang sekali digunakan untuk perkembangbiakan sukun (Ragone, 2006).

2.3.3 Kandungan Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)

Kandungan gizi buah sukun cukup banyak, di antaranya terdapat kandungan karbohidrat, protein, dan lemak, vitamin B1 dan B2, vitamin C, kalsium, fosfor, dan zat besi. Kandungan seratnya juga cukup tinggi sehingga baik untuk sistem pencernaan. Selain buahnya yang mempunyai nilai gizi yang cukup baik, daunnya diketahui mengandung beberapa zat aktif berkhasiat seperti flavonoid, sitosterol, asam hidrosianat, asetilcolin, tannin, riboflavin, saponin dan fenol. Daun sukun juga mengandung quercetin, champerol dan artoindonesianin. Artoindonesianin dan quercetin adalah kelompok senyawa flavonoid (Mairina, 2009). Ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, polifenol, kuinon, steroid, saponin, monoterpen dan seskuiterpen (Abdassah dkk., 2009).

2.3.4 Manfaat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)

Masyarakat Indonesia secara tradisional menggunakan daun sukun untuk pengobatan seperti penyakit liver, jantung, ginjal, sakit gigi, dan gatal-gatal. Masyarakat menggunakan tanaman sukun untuk pengobatan dengan merebus daunnya. Daun sukun berkhasiat mengobati berbagai penyakit seperti, ginjal, jantung, liver, pembesaran limpa, tekanan darah tinggi, kencing manis, menurunkan kolesterol, meringankan asma dan juga bisa menyembuhkan kulit yang bengkak atau gatal-gatal (Mairina, 2009).

2.3.5 Aktivitas Antimikroba Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)

Antimikroba merupakan suatu zat atau agen yang mampu membunuh mikroorganisme atau menekan perbiakan atau pertumbuhannya (Dorland, 2002). Obat antimikroba memiliki susunan kimiawi dan cara kerja yang berbeda antara obat yang satu dengan yang lainnya. Antimikroba mengganggu bagian-bagian mikroba yang peka, yaitu dinding sel, protein, asam nukleat dan metabolit intermediet (Dzen *dkk.*, 2010).

Antimikroba dapat bersifat bakteristatik atau bakterisidal. Bakteristatik merupakan istilah spesifik yang menunjukkan sifat biosid (agen kimiawi yang menginaktivasi mikroorganisme) yang mampu menghambat multiplikasi bakteri. Multiplikasi dapat dimulai kembali bila agen telah dihilangkan. Bakterisidal merupakan istilah spesifik yang menunjukkan sifat biosid yang mampu untuk membunuh bakteri. Kerja dari bakterisidal berbeda dengan bakteristatik dalam hal sifat irreversibelnya, yaitu organisme yang “dimatikan” tidak lagi dapat bereproduksi, meskipun sudah tidak terkena zat itu lagi (Brooks *et al.*, 2004).

Seperti yang telah disebutkan di atas, daun sukun (*Artocarpus altilis*) mengandung beberapa fitokimia yang dapat berperan sebagai antimikroba. Salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa fenol terbesar di alam, terdapat pada semua tumbuhan hijau, termasuk pada ekstrak temu-temuan yang banyak dikonsumsi masyarakat sebagai obat tradisional. Senyawa flavonoid telah dikenal luas memiliki aktivitas sebagai senyawa antioksidan, antimelanogenesis dan antimikroba yang potensial (Soeka *dkk.*, 2007). Flavonoid termasuk dalam kelompok senyawa fenol yang banyak terdapat di alam. Semua flavonoid menurut strukturnya merupakan turunan senyawa induk “flavon” yaitu nama sejenis flavonoid yang terbesar jumlahnya dan juga lazim ditemukan

berupa tepung putih pada tumbuhan. Sebagian besar flavonoid yang terdapat pada tumbuhan terikat pada molekul gula sebagai glikosida dan dalam bentuk campuran. Jarang sekali ditemukan berupa zat tunggal (Gunawan, 2009).

Aktifitas antimikroba senyawa flavonoid terhadap bakteri *Salmonella typhi* dilakukan dengan merusak dinding sel bakteri. Dinding sel yang terdiri atas lipid dan asam amino akan bereaksi dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid sehingga dinding sel akan rusak dan senyawa tersebut dapat masuk ke dalam inti sel bakteri. Pada inti sel bakteri, senyawa flavonoid ini akan berkontak dengan DNA pada inti sel bakteri *Salmonella typhi* dan melalui perbedaan kepolaran antara lipid penyusun DNA dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid akan terjadi reaksi yang mampu merusak struktur lipid dari DNA bakteri sehingga inti selnya akan lisis dan bakteri juga akan mengalami lisis dan mati (Gunawan, 2009).

Pada sejumlah tumbuhan, polifenol berperan sebagai antimikroba dan antioksidan. Polifenol memiliki spektrum luas dengan sifat kelarutan pada suatu pelarut yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan oleh gugus hidroksil pada senyawa tersebut yang dimiliki berbeda jumlah dan posisinya. Polifenol sebagai antioksidan bekerja dengan melindungi komponen kimia tubuh dan sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, yaitu atom-atom reaktif yang berperan pada kerusakan jaringan tubuh (Anggarwulan *dkk.*, 2008; Gunawan, 2009).

Kuinon memiliki kisaran antimikroba yang luas karena disamping merupakan sumber radikal bebas, juga dapat membentuk kompleks dengan asam amino nukleofilik dalam protein sehingga dapat menyebabkan protein kehilangan fungsinya. Kuinon bereaksi dengan protein adhesin bulu-bulu sel,

polipeptida dinding sel dan eksoenzim yang dilepaskan melalui membran mengakibatkan bakteri gagal melekat pada permukaan membran sel target (*hospes*) dan dinding sel bakteri akan rusak (Putra, 2010).

Saponin yang mempunyai sifat seperti sabun, merupakan senyawa aktif permukaan yang kuat sehingga dapat menurunkan tegangan permukaan sel yang mengakibatkan terjadinya kerusakan dinding sel. Diasorbsinya saponin pada permukaan sel akan mengakibatkan permeabilitas sel meningkat atau terjadi kebocoran membran sel sehingga sel kehilangan bahan-bahan esensialnya (Mangunwardoyo *dkk.*, 2008).

Tannin adalah senyawa fenolik kompleks yang memiliki berat molekul 500-3000. Tannin tersusun atas senyawa polifenol alami yang merupakan metabolit sekunder tanaman tertentu. Karena tannin merupakan persenyawaan polifenol yang mengandung gugus hidroksil, maka mekanisme antimikrobanya sama dengan mekanisme antimikroba senyawa flavonoid yaitu merusak sel bakteri dengan memanfaatkan perbedaan kepolaran antara lipid penyusun sel bakteri dengan gugus alkohol pada rantai polifenol dari senyawa tannin. Walaupun struktur kimia dari flavonoid dan tannin tidaklah sama, namun karena keduanya sama-sama memiliki persenyawaan fenol yang memiliki gugus hidroksil di dalamnya, maka mekanisme dalam menginaktivasi bakteri *Salmonella typhi* juga dilakukan dengan memanfaatkan perbedaan polaritas antara lipid dengan gugus hidrokasil. Apabila sel bakteri semakin banyak mengandung lipid maka akan semakin banyak diperlukan senyawa tannin untuk membuat bakteri tersebut lisis (Gunawan, 2009).