

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam tifoid adalah penyakit infeksi bakteri enterik pada manusia yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* serovar Typhi atau dapat disingkat *Salmonella* Typhi (Brenner, *et al.*, 2013). Mayoritas yang paling banyak terinfeksi demam tifoid adalah anak-anak (Butler, 2011). Demam tifoid merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan di dunia, terutama pada negara berkembang yang kondisi kebersihannya masih kurang baik.

Demam tifoid menjadi penyakit endemik di Asia, Afrika, Amerika Latin, Karibia, dan kepulauannya, namun 80% kasus berasal dari Bangladesh, Cina, India, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan, maupun Vietnam (Chau, *et al.*, 2007). Demam tifoid menginfeksi sekitar 21,6 juta orang (angka kejadian 3,6 per 1000 populasi) dan menyebabkan kematian sekitar 200.000 orang per tahun di dunia (Crump, *et al.*, 2004).

Demam tifoid ditransmisikan lewat makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh feses maupun urine dari orang yang terinfeksi. Gejalanya biasanya berkembang setelah 1-3 minggu setelah terpapar dan bisa ringan maupun berat, meliputi demam tinggi, malaise, sakit kepala, konstipasi atau diare, bintik-bintik warna merah di dada, pembesaran limpa dan hati.

Terapi demam tifoid umumnya didasarkan pada pemberian antibiotik, seperti kloramfenikol, ampicilin, sulfonamida, trimetoprim, streptomisin, tetrasiklin, kotrimoksazol, amoksisilin, dan sefalosporin generasi ketiga

(seftriakson dan sefotaksim) serta pemberian obat golongan fluorokuinolon (siprofloksasin). Namun akhir-akhir ini diketahui adanya resistensi *Salmonella* Typhi terhadap antibiotik. Pada tahun 2012 ditemukan bahwa 85% anak-anak yang menderita demam tifoid di Kamboja terinfeksi oleh *Salmonella* Typhi yang resisten terhadap kloramfenikol dan siprofloksasin (Emary, *et al.*, 2012). Kloramfenikol adalah pilihan obat yang dipakai selama beberapa dekade setelah diperkenalkan pada tahun 1948 sedangkan siprofloksasin merupakan generasi kedua fluorokuinolon yang diperkenalkan pada tahun 1983. Prevalensi resistensi terhadap kloramfenikol pada *Salmonella* Typhi dilaporkan lebih dari 80% di Vietnam dan survei yang diadakan di beberapa negara di Asia Selatan antara tahun 2002 dan 2004 mengungkapkan adanya resistensi sebanyak 23% terhadap kloramfenikol (Butler, 2011). Resistensi terhadap siprofloksasin seiring berjalannya waktu juga mulai meningkat khususnya di India dan Asia Tenggara (Effa, *et al.*, 2011). Dengan adanya resistensi ini, maka menjadi perlu terus dibuat antibiotik (*drug development*) baru. Pada penelitian ini digunakan antibiotik siprofloksasin karena dewasa ini antibiotik siprofloksasin merupakan *first line choice of treatment* pada pasien demam tifoid (Menezes, 2011).

Penemuan antibiotika baru tidaklah mudah karena memerlukan waktu yang lama dan biaya yang besar (Xu, *et al.*, 2010). Oleh karena itu, perlu adanya alternatif lain yang efektif sebagai untuk menangani penyakit demam tifoid, misalnya penggunaan *immunomodulator*. *Immunomodulator* lebih efektif daripada antibiotik karena *immunomodulator* menstimulasi sel imun hospes untuk menurunkan infeksi mikroba dan tidak menginduksi resistensi. Salah satu *immunomodulator* yang poten ialah β -glucan (Chan, *et al.*, 2009).

β -glucan adalah salah satu polisakarida alami dan menjadi salah satu bahan penyusun dari dinding sel beberapa bakteri dan jamur yang berbahaya (Akramiene, *et al.*, 2007). *Candida albicans* merupakan salah satu jamur yang mudah dibiakkan. *Candida albicans* memiliki β -glucan dalam dinding selnya yang berfungsi sebagai komponen struktural untuk mempertahankan integritas sel. Pada *Candida albicans*, β -glucan merupakan komponen utama dari dinding selnya, dengan persentase jumlah sebanyak 47-60% dari berat total dinding sel (Chaffin, *et al.*, 1998). Oleh karena itu pada penelitian ini digunakan ekstrak dinding sel *Candida albicans* dengan harapan dinding sel ini mengandung β -glucan.

β -glucan dianggap sebagai stimulator imunitas seluler (Vetvicka, 2011). Imunitas seluler merupakan salah satu tipe dari imunitas adaptif yang digunakan tubuh untuk mengatasi infeksi oleh mikroorganisme intraseluler termasuk *Salmonella Typhi*. Imunitas seluler dimediasi oleh sel limfosit T. Peran sel T dapat dibagi menjadi dua fungsi utama, yaitu fungsi regulator dan fungsi efektor. Fungsi regulator terutama dilakukan oleh salah satu subset sel T, sel T *helper* (CD4⁺). Sel T CD4⁺ mengeluarkan molekul yang dikenal dengan nama sitokin (protein berberat molekul rendah yang disekresikan oleh sel-sel sistem imun) untuk melaksanakan fungsi regulatornya. Fungsi efektor dilakukan oleh sel T sitotoksik (CD8⁺). Sel T CD8⁺ ini mampu mematikan sel yang terinfeksi oleh virus, sel tumor dan jaringan transplantasi dengan menyuntikkan zat kimia yang disebut perforin ke dalam sasaran "asing". (Abbas & Lichtman, 2004). Sel T diproduksi dalam sumsum tulang, kemudian matang di dalam timus menjadi sel T CD4⁺ naif dan beristirahat serta diaktivasi di lien (Banczyk, *et al.*, 2014). Sel T CD4⁺ terbagi menjadi Th1

dan Th2. Th1 berperan untuk reaksi imun intraselular, sedangkan Th2 berperan untuk reaksi imun ekstraselular. Th1 mensekresi sitokin, yaitu IFN- γ atau dikenal sebagai *Macrophage Activating Factor* (MAF) yang berperan penting dalam infeksi *Salmonella* (Abbas, *et al.*, 2014). Sel T CD4⁺ terbukti lebih penting dibanding sel T CD8⁺ karena sel T CD4⁺ terbukti memiliki efek lebih jelas terhadap kontrol infeksi primer dan perlindungan terhadap vaksinasi *strain Salmonella Typhimurium* yang telah dilemahkan. Selain itu mencit yang kekurangan sel T CD4⁺ gagal untuk menghilangkan infeksi *Salmonella Typhimurium* yang telah dilemahkan dan berkembang menjadi penyakit kronis (Mittrucker & Kaufmann, 2000). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa β -glucan dapat meningkatkan aktivasi sel T CD4⁺ (Wang, *et al.*, 2010).

Mencit adalah model yang digunakan untuk penelitian-penelitian mengenai demam tifoid, dengan bakterinya adalah *Salmonella enterica ser. Typhimurium* (*Salmonella Typhimurium*), yang pada mencit menghasilkan penyakit yang mirip dengan tifoid (Ahmad, 2014). Penelitian pada mencit model demam tifoid ini diharapkan menjadi langkah awal dalam terapi demam tifoid yang berbasis *immunomodulator* dan memiliki efek sama dengan penggunaan antibiotik siprofloksasin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian per oral ekstrak dinding sel *Candida albicans* dapat menstimulasi respon imun sel T CD4⁺ pada mencit model demam tifoid?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan bahwa pemberian per oral ekstrak dinding sel *Candida albicans* dapat menstimulasi respon imun sel T CD4⁺ pada mencit model demam tifoid.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengidentifikasi bahwa ekstrak dinding sel *Candida albicans* mengandung β -glucan.

1.3.2.2 Menganalisis keefektifan pemberian per oral ekstrak dinding sel *Candida albicans* dengan pemberian per oral antibiotik siprofloksasin pada mencit model demam tifoid.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

1.4.1.1 Memberikan dasar tentang efek *immunomodulator* β -glucan dalam menstimulasi respon imun sel T CD4⁺.

1.4.2 Manfaat Praktis

1.4.2.1 Memperoleh bahan immunostimulan dari jamur *Candida albicans* yang mudah dibiakkan, khususnya terkait dengan infeksi demam tifoid.