



PERAN IMUNITAS

Pada Infeksi *Salmonella Typhi*

Dalam buku ini disajikan tentang Bakteri *Salmonella Typhi*, Demam tifoid, imunitas alamiah, peran Toll-like Receptor terhadap infeksi bakteri khususnya *Salmonella Typhi*. Buku ini dapat dibaca oleh semua kalangan medis khususnya bagi para mahasiswa calon dokter, perawat, dan tenaga kesehatan lain serta pihak-pihak yang tertarik tentang topik imunologi.

Diterbitkan oleh :
C.V Athra Samudra
Jl. Khalid Hasiru, Desa Huntu Barat
Bone Bolango – Gorontalo
Hotline: 082213525243
e-mail: arthasamudra@gmail.com

ISBN 978-603-90823-7-6



9 786239 082376

VIVIEN NOVARINA A. KASIM

PERAN IMUNITAS PADA INFEKSI *Salmonella Typhi*

VIVIEN NOVARINA A. KASIM

PERAN IMUNITAS

Pada Infeksi *Salmonella Typhi*



**PERAN IMUNITAS PADA
INFEKSI *Salmonella Typhi***

ATHRA SAMUDRA

PERAN IMUNITAS PADA INFEKSI *Salmonella Typhi*

Vivien Novarina A. Kasim



PERAN IMUNITAS PADA INFEKSI *Salmonella Typhi*

Hak cipta yang dilindungi Undang-undang ada pada Penulis.
Hak penerbitan ada pada C.V Athra Samudra. Dilarang
menggandakan sebagian atau seluruh isi buku dengan cara
apa pun tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Penulis dalam buku:

VIVIEN NOVARINA A. KASIM

Desain Cover : Siti Hadrianti, S.Kep., Ns

Cetakan 1, Maret 2020

Hak cipta Karya ini dilindungi Undang-Undang

Katalog Dalam Terbitan (KDT)

ISBN : 978-623-90823-7-6

Diterbitkan pada 2020 oleh C.V Athra Samudra

Jl. Khalid Hasiru, Desa Huntu Barat

Bone Bolango – Gorontalo

Hotline: 082213525243

Website: [www. Arthasamudra.wixsite/penerbit](http://www.Arthasamudra.wixsite/penerbit)

Email: arthasamudra@gmail.com

C.V Athra Samudra

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subbahana wa Taala, karena atas berkah, rahmat dan karunia Allah, penyusunan buku ini dapat diselesaikan.

Dalam buku ini disajikan tentang Bakteri Salmonella Typhi, Demam tifoid, imunitas alamiah, peran Toll-like Receptor terhadap infeksi bakteri khususnya Salmonella Typhi. Buku ini dapat dibaca oleh semua kalangan medis khususnya bagi para mahasiswa calon dokter, perawat, dan tenaga kesehatan lain serta pihak-pihak yang tertarik tentang topik imunologi.

Karena buku ini masih memiliki banyak kekurangan, baik isi maupun cara penyajian, segala saran dan kritik yang membangun untuk penyempurnaan buku ini sangat diharapkan, dengan demikian bisa menjadi petunjuk perbaikan untuk edisi berikutnya. Kebaikan buku ini semoga terus mengalir kepada siapa saja yang membacanya, menggunakan keilmuannya dalam

beramal kebajikan dan bermanfaat bagi umat manusia.

Gorontalo, Maret 2020

Penulis

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN	1
SALMONELLA TYPHI	3
Klasifikasi <i>Salmonella Typhi</i>	3
Morfologi <i>Salmonella Typhi</i>	4
Anatomi Bakteri	5
Sifat Biokimia	16
Struktur Antigen	16
DEMAM TIFOID	20
Defenisi Demam Tifoid	20
Epidemiologi Demam Tyfoid	21
Etiologi Demam Tyfoid	22
Patogenesis Demam Tyfoid	23
Gejala Klinis Demam Tyfoid	27
Komplikasi Demam Tyfoid	29
Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Demam Tyfoid	31
Respon Imun Tubuh Terhadap <i>Salmonella Typhi</i>	43
IMUNITAS	45
Imunitas Alami dan Adaptif	46
Imunitas Humoral dan Imunitas Seluler	49
Pengenalan Mikroba oleh Imunitas Alami	51
Stimulasi Respon Imunitas Alami Melawan Mikroba	56
TOLL-LIKE RECEPTORS (TLRS)	60
Sejarah dan Definisi <i>Toll-like Receptors</i>	60
Klasifikasi Toll-like Receptors	63
Penandaan <i>Toll-like Receptors</i>	66
Pengenalan TLRs Terhadap Bakteri	68

PENDAHULUAN

Infeksi Salmonella adalah penyakit patogen enterik primer yang dapat menyerang manusia dan hewan. Oleh karena itu, hal ini menjadi masalah kesehatan masyarakat. Sampai saat ini penyebab paling umum keracunan makanan oleh spesies Salmonella disebabkan oleh *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Infeksi *S. typhimurium* bermanifestasi dalam waktu 48 jam setelah mengonsumsi makanan yang terkontaminasi, dengan gejala mual, muntah, dan, diare. Kejadian infeksi yang berasal dari makanan yang terpapar salmonella enteriditis dan strain multi-obat yang resisten (MDR) terhadap *salmonella enterica serovar typhi* (*S. Typhimurium*) telah meningkat secara substansial.

Penyakit infeksi akut usus halus yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* disebut sebagai demam tifoid mencapai kasus sebanyak 22 juta per tahun di dunia dan menyebabkan 216.000-600.000 kematian. Komplikasi serius seperti perforasi ileum, bakteremia, dan infeksi endovaskular dapat terjadi hingga 10%, khususnya pada individu yang menderita tifoid lebih dari 2 minggu dan tidak mendapat pengobatan yang adekuat. *Case Fatality Rate* (CFR) diperkirakan 1–4% dan pada kasus yang tidak mendapatkan pengobatan, CFR dapat meningkat hingga 20%.

Di Indonesia, tifoid harus mendapat perhatian serius dari berbagai pihak, karena penyakit ini bersifat endemis dan mengancam kesehatan masyarakat. Permasalahannya semakin kompleks dengan meningkatnya kasus-kasus karier (*carrier*) atau *relaps* dan resistensi terhadap obat-obat yang dipakai, sehingga menyulitkan upaya pengobatan dan pencegahan. Demam Tifoid dapat menurunkan produktivitas kerja, meningkatkan angka ketidakhadiran anak sekolah, karena masa penyembuhan dan pemulihannya yang cukup lama, dan dari aspek ekonomi, biaya yang dikeluarkan tidak sedikit.

SALMONELLA TYPHI

Klasifikasi Salmonella Typhi

Salmonella sp. merupakan kingdom *Bacteria*, phylum *Proteobacteria*, class *Gamma Proteobacteria*, ordo *Enterobacteriales*, *Salmonella* sp. family dari *Enterobacteriaceae*, genus *Salmonella* dan species yaitu e.g. *S. enteric*.

Salmonella sp. pertama ditemukan (diamati) pada penderita demam tifoid pada tahun 1880 oleh Eberth dan dibenarkan oleh Robert Koch dalam budidaya bakteri pada tahun 1881. *Salmonella* sp. adalah bakteri bentuk batang, pada pengecatan gram berwarna merah muda (gram negatif). *Salmonella* sp.

berukuran 2μ sampai $4 \mu \times 0,6 \mu$, mempunyai flagel (kecuali *S. gallinarum* dan *S. pullorum*), dan tidak berspora. Habitat *Salmonella* sp. adalah di saluran pencernaan (usus halus) manusia dan hewan. Suhu optimum pertumbuhan *Salmonella* sp. ialah 37°C dan pada pH 6-8.

Dalam skema Kauffman dan White tatanama *Salmonella* sp. di kelompokkan berdasarkan antigen atau DNA yaitu kelompok I *enteric*, II *salamae*, IIIa *arizonae*, IIIb *houtenae*, IV *diarizonae*, V *bongori*, dan VI *indica*. Komposisi dasar DNA *Salmonella* sp adalah 50-52 mol% G+C, mirip dengan *Escherichia*, *Shigella*, dan *Citrobacter*. Namun klasifikasi atau penggunaan tatanama yang sering dipakai pada *Salmonella* sp. berdasarkan epidemiologi, jenis inang, dan jenis struktur antigen (misalnya *S.typhi*, *S .thipirium*). Jenis atau spesies *Salmonella* sp. yang utama adalah *S. typhi* (satu serotipe), *S. choleraesuis*, dan *S. enteritidis* (lebih dari 1500 serotipe). Sedangkang spesies *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *S. paratyphi C* termasuk dalam *S. enteritidis*.

Morfologi *Salmonella Typhi*

Bakteri ini merupakan bakteri gram negatif batang, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan berflagella (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat hidup pada pH 6-8 pada suhu $15-41^{\circ}\text{C}$ (suhu optimal 37°C). Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan $54,4^{\circ}\text{C}$ selama satu jam dan suhu 60°C

selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan klorinasi. Terjadinya penularan *S. typhi* pada manusia yaitu secara jalur fekal-oral. Sebagian besar akibat kontaminasi makanan atau minuman yang tercemar.



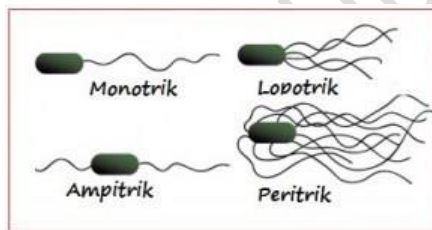
Gambar 1. Mikroskopis kuman Salmonella

Anatomi Bakteri

Bakteri tersusun atas dinding sel dan isi sel. Disebelah luar dinding sel terdapat selubung atau kapsul. Di dalam sel bakteri tidak terdapat membrane dalam (endomembran) dan organel bermembran seperti kloroplas dan mitkondria. Struktur tubuh bakteri dari lapisan luar hingga bagian dalam sel yaitu flagela, dinding sel, membrane sel, mesosom, lembaran fotosintetik, sitoplasma, DNA, plasmid, ribosom, dan endospore.

Flagela

Flagela terdapat salah satu ujung, pada kedua ujung atau pada permukaan sel. Fungsinya untuk bergerak. Berdasar letak dan jumlahnya, tipe flagella dapat dibedakan menjadi monotrik, amfitrik, lofotrik, dan peritrik. Flagela terbuat dari protein yang disebut flagelin. Flagella berbentuk seperti pembuka sumbat botol. Fungsinya adalah untuk bergerak. Flagella berputar seperti baling-baling untuk menggerakkan bakteri. Flagela melekat pada membrane sel.

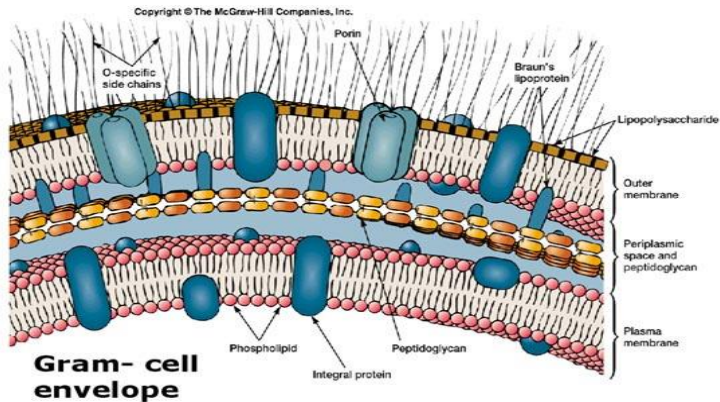


Gambar 2. Struktur Flagela Bakteri

Dinding sel

Dinding sel tersusun atas peptidoglikan yakni polisakarida yang berikatan dengan protein. Dengan adanya dinding sel ini, tubuh bakteri memiliki bentuk yang tetap. Fungsi dinding sel adalah untuk melindungi sel. Berdasarkan struktur protein dan polisakarida yang terkandung di dalam dinding sel ini, bakteri dapat dibedakan menjadi bakteri gram positif dan gram negatif. Pada bakteri gram negatif, peptidoglikan terletak di antara membran plasma dan membran luar dan jumlahnya lebih sedikit. Umumnya bakteri gram negatif lebih patogen.

Bakteri gram-negatif dinding sel gram negatif mengandung 10-20% peptidoglikan, diluar lapisan peptidoglikan ada struktur membran yang tersusun dari protein fostolipida dan lipopolisakarida. Apabila diberi pewarna gram menghasilkan warna merah.



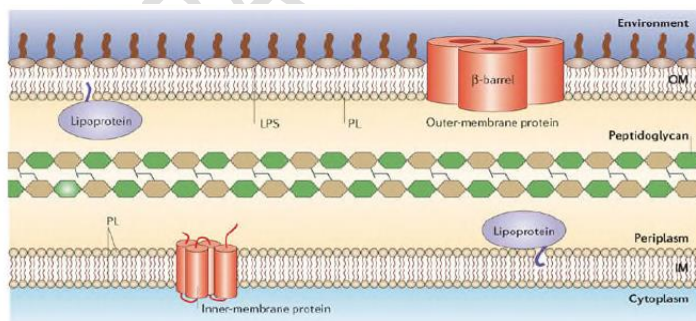
Gambar 3. Struktur Dinding sel

Di sebelah luar dinding sel terdapat kapsul. Tidak semua sel bakteri memiliki kapsul. Hanya bakteri patogen yang berkapsul. Kapsul berfungsi untuk mempertahankan diri dari antibodi yang dihasilkan selinang. Kapsul juga berfungsi untuk melindungi sel dari kekeringan. Kapsul bakteri tersusun atas persenyawaan antara protein dan glikogen yaitu glikoprotein.

Dinding sel *S. typhi* dibentuk 20% nya oleh

lapisan lipoprotein. Sementara itu lapisan fosfolipid dan LPS membentuk 80% dinding sel kuman *S. typhi*. Lipopolisakarida yang terdiri dari lipid A, oligosakarida, dan polisakarida yang merupakan bagian terpenting dan utama yang menentukan sifat antigenik dan aktivitas eksotoksin. Lipid A merupakan asam lemak jenuh yang menentukan aktivitas endotoksin dari LPS yang selanjutnya dapat mengakibatkan demam dan reaksi imunologis sang pejamu (Gambar 4).

Outer Membran Protein (OMP) ialah dinding sel terluar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang berfungsi sebagai sawar untuk mengendalikan aktivitas masuknya cairan ke dalam membran sitoplasma serta berfungsi sebagai reseptor bakteriofag dan bakteriolisin.



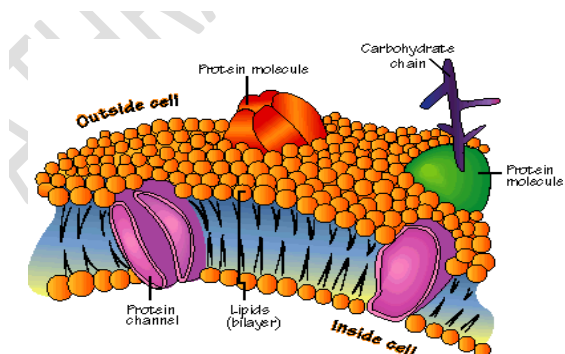
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Gambar 4. Struktur dinding bakteri gram negatif

Antigen OMP merupakan bagian dinding sel yang terletak di luar membrane sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi sel terhadap lingkungan sekitarnya. OMP ini terdiri dari 2 bagian yaitu bagian protein porin dan protein non porin. Porin merupakan komponen utama OMP, terdiri atas ompC, ompD dan ompF dan merupakan saluran hidrofilik yang berfungsi untuk difusi solute dengan BM < 6.000. Sifat resisten terhadap proteolisis dan denaturasi pada suhu 85-100⁰C. Protein non porin terdiri atas protein ompA, protein A dan lipoprotein, bersifat sensitive terhadap protease, tetapi fungsinya masih belum diketahui dengan jelas.

Membrane sel

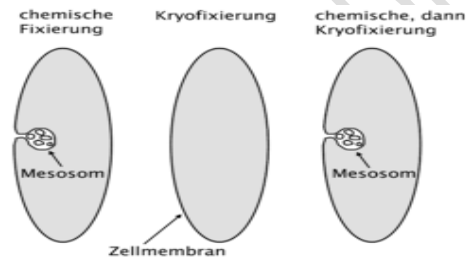
Membrane sel tersusun atas molekul lemak dan protein, seperti halnya membran sel organisme yang lain. Membrane sel bersifat semipermeable dan berfungsi mengatur keluar masuknya zat keluar atau ke dalam sel.



Gambar 5. Struktur membrane sel

Mesosom

Pada tempat tertentu terjadi penonjolan membran sel kearah dalam atau ke sitoplasma. Tonjolan membrane ini berguna untuk menyediakan energi atau pabrik energi bakteri. Organ sel (organel) ini disebut mesosom. Selain itu mesosom berfungsi juga sebagai pusat pembentukan dinding sel baru diantara kedua sel anak pada proses pembelahan.



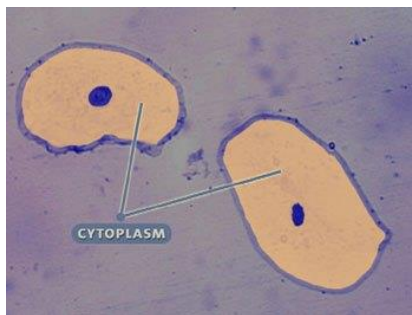
Gambar 6. Struktur mesosoma

Lembar fotosintetik

Khusus pada bakteri berfotosintesis, terdapat pelipatan membrane sel kearah sitoplasma. Membrn yang berlipat-lipat tersebut berisi klorofil,dikenal sebagai lembar fotosintetik (tilakoid). Lembar fotosintetik berfungsi untuk fotosintesis contohnya pada bakteri ungu. Bakteri lain yang tidak berfotosintesis tidak memiliki lipatan demikian.

Sitoplasma

Sitoplasma adalah cairan yang berada di dalam sel (cytos = sel, plasma= cairan). Sitoplasma tersusun atas koloid yang mengandung berbagai molekul organik seperti karbohidrat, lemak, protein, mineral, ribosom, DNA, dan enzim-enzim. Sitoplasma merupakan tempat berlangsungnya reaksi-reaksi metabolisme.

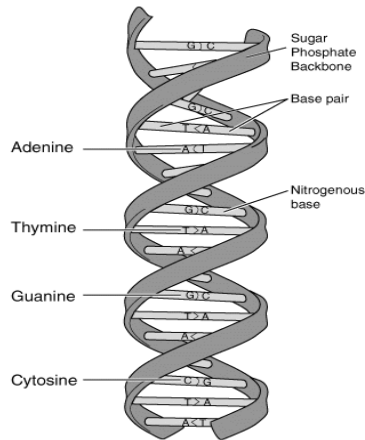


Gambar 7. Struktur sitoplasma

DNA

Asam deoksiribonukleat (deoxyribonucleic acid, disingkat DNA) atau asam inti, merupakan materi genetic bakteri yang terdapat di dalam sitoplasma. Bentuk DNA bakteri seperti kalung yang tidak berujung pangkal. Bentuk demikian dikenal sebagai DNA sirkuler. DNA tersusun atas dua utas polinukleotida berpilin. DNA merupakan zat pengontrol sintesis protein bakteri, dan merupakan zat pembawa sifat atau gen. DNA ini dikenal pula sebagai kromosom bakteri. DNA bakteri tidak tersebar di dalam sitoplasma, melainkan terdapat

pada daerah tertentu yang disebut daerah inti. Materi genetik inilah yang dikenal sebagai inti bakteri.

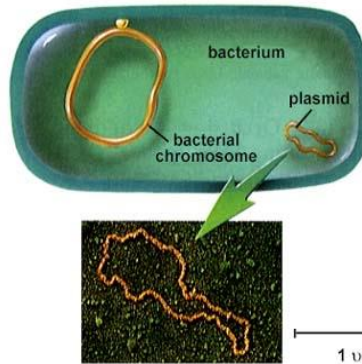


Gambar 8. DNA bakteri

Plasmid

Selain memiliki DNA kromosom, bakteri juga memiliki DNA nonkromosom. DNA nonkromosom bentuknya juga sirkuler dan terletak di luar DNA kromosom. DNA nonkromosom sirkuler ini dikenal sebagai plasmid. Ukuran plasmid sekitar 1/1000 kali DNA kromosom. Plasmid mengandung gen-gen tertentu misalnya gen kebal antibiotik, gen patogen. Seperti halnya DNA yang lain, plasmid mampu melakukan

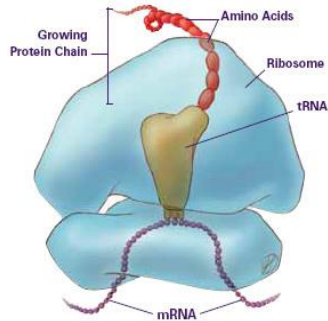
replikasi dan membentuk kopi dirinya dalam jumlah banyak. Dalam sel bakteri dapat terbentuk 10-20 plasmid.



Gambar 9. Plasmid Bakteri

Ribosom

Ribosom merupakan organel yang berfungsi dalam sintesis protein atau sebagai pabrik protein. Bentuknya berupa butir-butir kecil dan tidak diselubungi membran. Ribosom tersusun atas protein dan RNA. Di dalam sel bakteri *Escherichia coli* terkandung 15.000 ribosom, atau kira-kira $\frac{1}{4}$ masa sel bakteri tersebut. Ini menunjukkan bahwa ribosom memiliki fungsi yang penting bagi bakteri.



Gambar 10. Ribosom bakteri

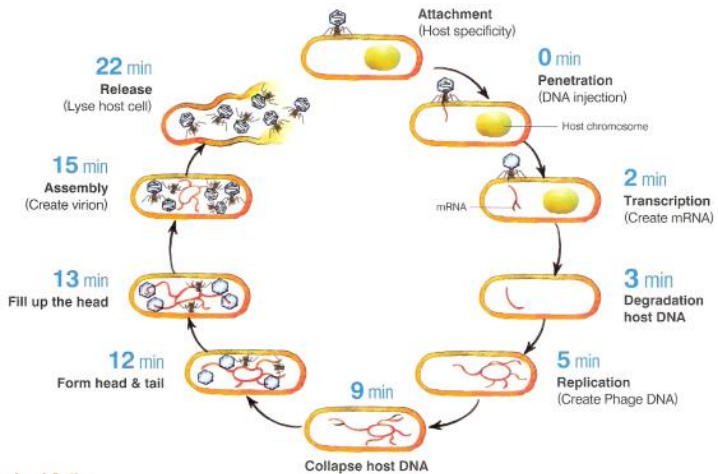
Endospora

Bakteri ada yang dapat membentuk endospora, pembentukan endospora merupakan cara bakteri mengatasi kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan. Endospora tahan terhadap panas sehingga tidak mati oleh proses memasak biasa. Spora mati di atas suhu 120 C. jika kondisi telah membaik, endospora dapat tumbuh menjadi bakteri seperti sedia kala.

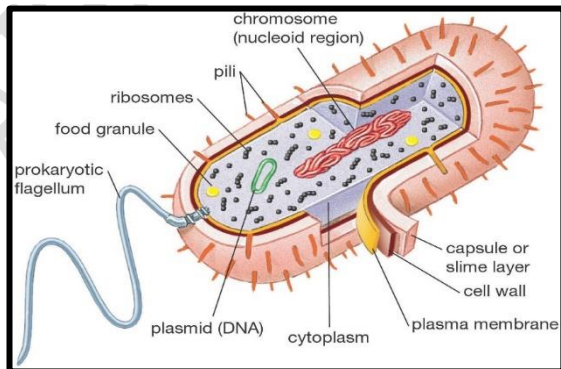
Reproduksi bakteri

Bakteri bereproduksi secara vegetatif dengan membelah diri secara biner. Pada lingkungan yang baik bakteri dapat membelah diri tiap 20 menit. Pembuahan seksual tidak dijumpai pada bakteri, tetapi terjadi pemindahan materi genetik dari satu bakteri ke bakteri lain tanpa menghasilkan zigot. Peristiwa ini disebut proses paraseksual. Ada tiga proses paraseksual yang

telah diketahui, yaitu transformasi, konjugasi, dan transduksi.



Gambar 11. Reproduksi bakteri



Gambar 12. Kuman *S. typhi* secara skematik

Sifat Biokimia

Salmonella sp. bersifat aerob dan anaerob fakultatif, pertumbuhan *Salmonella* sp. pada suhu 37°C dan pada pH 6-8. *Salmonella* sp. memiliki flagel jadi pada uji motilitas hasilnya positif, Pada media BAP (*Blood Agar Plate*) menyebabkan hemolisis. Pada media MC (*Mac Conkey*) tidak memfermentasi laktosa atau disebut *Non Laktosa Fermenter* (NLF) tapi *Salmonella* sp. memfermentasi glukosa, manitol dan maltosa disertai pembentukan asam dan gas kecuali *S. typhi* yang tidak menghasilkan gas. Kemudian pada media indol negatif, MR positif, Vp negatif dan sitrat kemungkinan positif. Tidak menghidrolisis urea dan menghasilkan H₂S.

Struktur Antigen

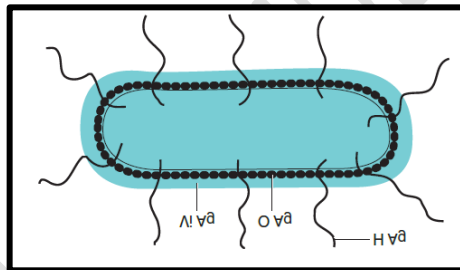
Struktur antigen *S. typhi* terdiri dari 3 macam antigen, yaitu :

1. **Antigen O** (Antigenik somatik) merupakan bagian terpenting dalam menentukan virulensi kuman. Bagian ini mempunyai struktur kimia lipopolisakarida disebut endotoksin dan terletak pada lapisan luar dari tubuh kuman. Antigen ini bersifat hidofilik, tahan terhadap pemanasan suhu 100°C selama 2-5 jam dan tahan alkohol 96 % dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C tetapi tidak tahan terhadap formaldehid. Antibodi yang

dibentuk adalah IgM. Namun antigen O kurang imunogenik dan aglutinasi berlangsung lambat. Maka kurang bagus untuk pemeriksaan serologi karena terdapat 67 faktor antigen, tiap-tiap spesies memiliki beberapa faktor (Todar, 2008). Oleh karena itu titer antibodi O sesudah infeksi lebih rendah dari pada antibodi H.

2. **Antigen H** (Antigen flagella) yang terletak pada flagella dan fimbria (pili) dari kuman. Flagel ini terdiri dari badan basal yang melekat pada sitoplasma dinding sel kuman, struktur kimia ini berupa protein yang tahan terhadap formaldehid tetapi tidak tahan terhadap panas dan alkohol pada suhu 60 °C, selain itu flagel juga terdiri dari *the hook* dan filamen yang terdiri dari komponen protein polimerase yang disebut flagelin dengan BM 51-57 kDa yang dipakai dalam pemeriksaan asam nukleat kuman *S. typhi*. Antigen H pada *Salmonella* sp. dibagi dalam 2 fase yaitu fase I : spesifik dan fase II : non spesifik. Antigen H sangat imunogenik dan antibodi yang dibentuk adalah IgG.
3. **Antigen Vi** (permukaan) yang terletak pada kapsul (*envelope*) dari kuman yang dapat melindungi kuman terhadap fagositosis. Struktur kimia proteinnya dapat digunakan untuk mendeteksi adanya karier dan akan rusak jika diberi pemanasan selama 1 jam pada suhu 60 °C dan pada pemberian asam serta fenol. Antigen Vi

adalah polimer dari polisakarida yang bersifat asam. Terdapat dibagian paling luar dari badan kuman bersifat termolabil. Kuman yang mempunyai antigen Vi bersifat virulens pada hewan dan mausia. Antigen Vi juga menentukan kepekaan terhadap *bakteriofaga* dan dalam laboratorium sangat berguna untuk diagnosis cepat kuman *S. typhi*. Adanya antigen Vi menunjukkan individu yang bersangkutan merupakan pembawa kuman (*carrier*).



Gambar 13. Antigen bakteri *S. typhi*

Ketiga komponen antigen tersebut di atas di dalam tubuh penderita akan menimbulkan pembentukan 3 macam antibodi yang lazim disebut agglutinin. *Salmonella* diklasifikasikan berdasarkan Kauffman dan White berdasarkan struktur antigen somatik nya dan antigen flagellanya.

Tabel 1. Klasifikasi Salmonella menurut Kauffman-White

Grup	<i>Salmonella Serotype</i>	O Antigens	H antigens	
			Phase 1	Phase
A	S. Paratyphi A	1, 2, 12	A	-
B	S. Paratyphi B	1, 4, (5), 12	B	1,2
	S. Stanley	1, 4, (5), 12, 27	D	1,2
	S. Typhimurium	1, 4, (5), 12	I	1,2
C1	S. Paratyphi C	6, 7, (Vi)	C	1,5
	S. Choleraesuis	6, 7	C	1,5
C2	S. Manhattan	6, 8	D	1,5
D	S. Sendai	1, 9, 12	A	1,5
E1	S. Typhi	9, 12, Vi	d	-
	S. Dublin	1, 9, 12, (Vi)	g. p	-
	S. Anatum	3, 10	e. h	1, 6

DEMAM TIFOID

Defenisi Demam Tifoid

Demam tifoid akut merupakan penyakit infeksi akut bersifat sistemik yang disebabkan oleh mikroorganisme *Salmonella enterica* serotipe *typhi* yang dikenal dengan *Salmonella typhi* (*S. typhi*). Penyakit ini masih sering dijumpai di negara berkembang yang terletak di subtropis dan daerah tropis seperti Indonesia.

Penyakit demam tifoid (typhoid fever) yang biasa disebut tifus merupakan penyakit menyerang bagian saluran pencernaan. Selama terjadi infeksi, kuman tersebut bermultiplikasi dalam sel fagositik mononuklear dan secara berkelanjutan dilepaskan ke

aliran darah. Demam tifoid termasuk penyakit menular yang tercantum dalam Undang undang nomor 6 Tahun 1962 tentang wabah. Kelompok penyakit menular ini merupakan penyakit yang mudah menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah. Demam tifoid dikenal juga dengan sebutan Typhus abdominalis, Typhoid fever, atau enteric fever. Istilah tifoid ini berasal dari bahasa Yunani yaitu typhos yang berarti kabut, karena umumnya penderita sering disertai gangguan kesadaran dari yang ringan sampai yang berat.

Epidemiologi Demam Tyfoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang dijumpai di seluruh dunia, secara luas di daerah tropis dan subtropis terutama di daerah dengan kualitas sumber air yang tidak memadai dengan standar higienis dan sanitasi yang rendah yang mana di Indonesia dijumpai dalam keadaan endemis

Dari laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2003 terdapat 17 juta kasus demam tifoid per tahun di dunia dengan jumlah kematian mencapai 600.000 kematian dengan *Case Fatality Rate* (CFR = 3,5%). Insidens rate penyakit demam tifoid di daerah endemis berkisar antara 45 per 100.000 penduduk per tahun sampai 1.000 per 100.000 penduduk per tahun. Tahun 2003 insidens rate demam tifoid di Bangladesh 2.000 per 100.000 penduduk per tahun. Insidens rate

demam tifoid di negara Eropa 3 per 100.000 penduduk, di Afrika yaitu 50 per 100.000 penduduk, dan di Asia 274 per 100.000 penduduk . Indisens rate di Indonesia masih tinggi yaitu 358 per 100.000 penduduk pedesaan dan 810 per 100.000 penduduk perkotaan per tahun dengan rata-rata kasus per tahun 600.000 – 1.500.000 penderita. Angka kematian demam tifoid di Indonesia masih tinggi dengan CFR sebesar 10%. Tingginya insidens rate penyakit demam tifoid di negara berkembang sangat erat kaitannya dengan status ekonomi serta keadaan sanitasi lingkungan di negara yang bersangkutan.

Etiologi Demam Tyfoid

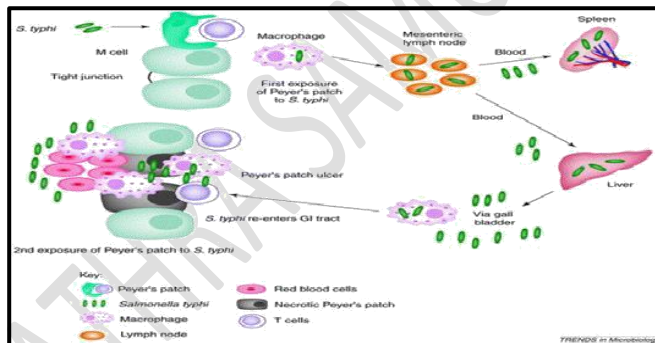
Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagela (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, es, sampah dan debu. Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 600C) selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan klorinisasi.

Salmonella typhi adalah bakteri batang gram negatif yang menyebabkan demam tifoid. *Salmonella typhi* merupakan salah satu penyebab infeksi tersering

di daerah tropis, khususnya di tempat-tempat dengan hygiene yang buruk.

Patogenesis Demam Tyfoid

Perjalanan penyakit *S. typhi* melalui beberapa proses, diawali dengan masuknya kuman melalui makanan dan minuman yang tercemar melalui jalur oral-fekal, yang kemudian tubuh akan melakukan mekanisme pertahanan melalui beberapa proses respon imun baik lokal maupun sistemik, spesifik dan non-spesifik serta humoral dan seluler.



Gambar 14. Patogenesis masuknya kuman *Salmonella Typhi*

S. typhi yang masuk ke saluran cerna tidak selalu akan menyebabkan infeksi, karena untuk menimbulkan infeksi *S. typhi* harus dapat mencapai usus halus. Keasaman lambung ($\text{pH} \leq 3,5$) menjadi salah satu faktor penting yang menghalangi *S. typhi* mencapai usus halus. Namun sebagian besar kuman

S. typhi dapat bertahan karena memiliki gen ATR (*acid tolerance response*). *Achlorhydria* akibat penuaan, gastrektomi, pompa proton inhibitor, pengobatan histamin antagonis reseptor H2, atau pemberian antacid dapat menurunkan dosis infeksi yang mempermudah kuman untuk lolos menuju usus halus.

Setelah masuk ke saluran cerna dan mencapai usus halus, *S. typhi* akan menemui dua mekanisme non spesifik yaitu motilitas dan flora normal usus berupa bakteri-bakteri anaerob. Motilitas usus bersifat fisik berupa kekuatan peristaltik usus untuk menghanyutkan kuman keluar. Di usus halus kuman akan menembus mukosa usus diperantarai *microbial binding* terhadap epitel menghancurkan *Microfold cells (M cells)* sehingga sel-sel epitel mengalami deskuamasi, menembus epitel mukosa usus, masuk dalam lamina propria, menetap dan berkembangbiak. Kuman akan berkembang biak dalam sel mononuklear sebelum menyebar ke dalam aliran darah.

Di dalam sel fagosit mononuklear, kuman masuk menginfeksi *Peyer's patches*, yaitu jaringan limfoid yang terdapat di ileum terminal dan bermultiplikasi, kemudian kuman menembus kelenjar limfoid intestinal dan duktus torasikus masuk ke dalam aliran darah sistemik. Setelah 24-72 jam terjadi bakteremia primer namun jumlah kuman belum terlalu banyak maka gejala klinis belum

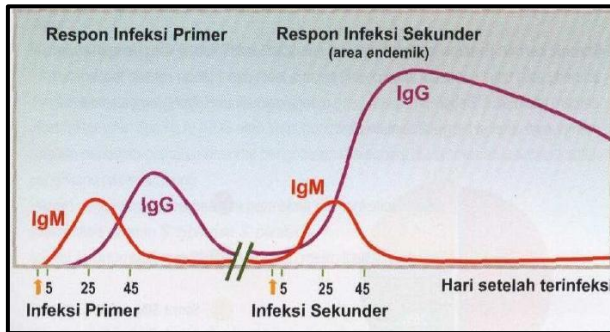
tampak. Bakteriemia primer berakhir setelah kuman masuk ke dalam organ *retikuloendotelial system* (RES) di hati limpa, kelenjar getah bening mesenterium dan kelenjar limfoid intestinal untuk berkembang biak. Di organ ini kuman menjalani masa inkubasi selama 10-14 hari, dalam organ RES kuman berkembang pesat dan kembali masuk ke peredaran darah dan menimbulkan bakteriemia sekunder. Pada saat terjadi bakteriemia sekunder, dapat ditemukan gejala-gejala klinis dari demam tifoid.

Pada dinding sel *S. typhi* terdapat pirogen LPS (endotoksin) dan sedikit peptidoglikan. Endotoksin merupakan pirogen eksogen yang sangat poten untuk merangsang respons imun makrofag dan sel lain untuk menginduksi sekresi sitokin. Sebagai reseptor, Komponen CD14 akan berikatan dengan LPS. Ikatan tersebut kemudian berikatan pula dengan kelompok molekul *Toll-like receptors* (TLR). Aktivasi yang terjadi akan menstimulasi produksi sitokin dan aktivasi reseptor sitokin : reseptor sitokin tipe I (untuk IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15) ; reseptor sitokin tipe II (untuk 1FN-á/â, IFN-ã, IL-10); reseptor TNF (untuk TNF, CD4OL, Fas); reseptor superfamili immunoglobulin (IL-1, M-CSF). Laju infeksi demam tifoid sangat ditentukan oleh aktivitas aktivasi reseptor tersebut. Berbagai sitokin tersebut mengikuti sirkulasi sistemik, menginduksi produksi prostaglandin, memengaruhi stabilitas pusat termoregulasi berefek terhadap

pengaturan suhu tubuh dan menyebabkan demam.

Sitokin tersebut pula yang menimbulkan dampak pada pusat nafsu makan menyebabkan nafsu makan menurun, memengaruhi ambang nyeri, sehingga timbul nyeri pada kepala, sendi, otot-otot, dan nyeri pada daerah saluran cerna. Sitokin memengaruhi perubahan pada *plaque peyeri*, inflamasi pada mukosa saluran cerna, menyebabkan motilitas saluran cerna terganggu, sehingga muncul keluhan mual, muntah, diare, nyeri abdomen, perdarahan, perforasi, sedangkan konstipasi terjadi pada tahap lanjut. Kondisi patologis akibat infeksi merangsang hiperaktivitas RES dan menimbulkan pembengkakan hati dan limpa.

Pentingnya imunitas dalam penegakan diagnosis ditunjukkan dari kenaikan titer antibodi terhadap antigen *S. typhi*. Peran imunitas seluler yaitu dalam penyembuhan penyakit. Pada infeksi primer, respon humoral melalui sel limfosit B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan merangsang terbentuknya immunoglobulin (Ig). Pada infeksi akut, yang pertama terbentuk antibodi O (IgM) yang muncul pada hari ke 3-4 demam, kemudian disusul antibodi pada infeksi kronik yaitu antibodi flagela H (IgG).



Gambar 15. Respon Imun terhadap bakteri

Gejala Klinis Demam Tyfoid

Gejala klinis demam tifoid seringkali tidak khas dan sangat bervariasi yang sesuai dengan patogenesis demam tifoid. Spektrum klinis demam tifoid tidak khas dan sangat lebar, dari asimtomatik atau yang ringan berupa panas disertai diare yang mudah disembuhkan sampai dengan bentuk klinis yang berat baik berupa gejala sistemik panas tinggi, gejala septik yang lain, ensefalopati atau timbul komplikasi gastrointestinal berupa perforasi usus atau perdarahan. Hal ini mempersulit penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinisnya saja. Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibanding dengan penderita dewasa. Masa inkubasi rata-rata 10 – 20 hari. Setelah masa inkubasi maka ditemukan gejala prodromal, yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat. Gejala-gejala klinis yang timbul sangat bervariasi dari ringan sampai

dengan berat, dari asimtomatik hingga gambaran penyakit yang khas disertai komplikasi hingga kematian.

Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septikemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *S.typhi*. Gejala menggigil tidak biasa didapatkan pada demam tifoid tetapi pada penderita yang hidup di daerah endemis malaria, menggigil lebih mungkin disebabkan oleh malaria. Demam tifoid dan malaria dapat timbul secara bersamaan pada satu penderita. Sakit kepala hebat yang menyertai demam tinggi dapat menyerupai gejala meningitis, di sisi lain *S.typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambaran klinis, yaitu konfusi, stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan apendisitis. Penderita pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus. Gejala klinis yang biasa ditemukan, yaitu :

1. Demam

Pada kasus-kasus yang khas, demam berlangsung 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak berapa tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua,

penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu tubuh berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.

2. Gangguan pada saluran pencernaan
Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah (ragaden). Lidah ditutupi selaput putih kotor (coated tongue), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan perut kembung (meteorismus). Hati dan limpa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapatkan konstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare.
3. Gangguan kesadaran
Umumnya kesadaran penderita menurun walaupun tidak berapa dalam, yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah.

Komplikasi Demam Tyfoid

Menurut Sudoyo (2010), komplikasi demam tifoid dapat dibagi atas dua bagian, yaitu:

1. Komplikasi Intestinal
 - a. Perdarahan Usus
Sekitar 25% penderita demam tifoid dapat mengalami perdarahan minor yang tidak membutuhkan tranfusi darah. Perdarahan hebat dapat terjadi hingga penderita mengalami

syok. Secara klinis perdarahan akut darurat bedah ditegakkan bila terdapat perdarahan sebanyak 5 ml/kgBB/jam.

b. Perforasi Usus

Terjadi pada sekitar 3% dari penderita yang dirawat. Biasanya timbul pada minggu ketiga namun dapat pula terjadi pada minggu pertama. Penderita demam tifoid dengan perforasi mengeluh nyeri perut yang hebat terutama di daerah kuadran kanan bawah yang kemudian meyebar ke seluruh perut. Tanda perforasi lainnya adalah nadi cepat, tekanan darah turun dan bahkan sampai syok.

2. Komplikasi Ekstraintestinal

- a. Komplikasi kardiovaskuler: kegagalan sirkulasi perifer (syok, sepsis), miokarditis, trombosis dan tromboflebitis.
- b. Komplikasi darah: anemia hemolitik, trombositopenia, koagulasi intravaskuler diseminata, dan sindrom uremia hemolitik.
- c. Komplikasi paru: pneumoni, empiema, dan pleuritis.
- d. Komplikasi hepar dan kandung kemih: hepatitis dan kolelitiasis.
- e. Komplikasi ginjal: glomerulonefritis, pielonefritis, dan perinefritis.
- f. Komplikasi tulang: osteomielitis, periostitis, spondilitis, dan artritis.

- g. Komplikasi neuropsikiatrik: delirium, meningismus, meningitis, polineuritis perifer, psikosis, dan sindrom katatonia.

Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Demam Tyfoid

Penegakan diagnosis demam tifoid didasarkan pada manifestasi klinis yang diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium penunjang. Penelitian yang menggunakan berbagai metode diagnostik untuk mendapatkan metode terbaik dalam usaha penatalaksanaan penderita demam tifoid secara menyeluruh masih terus dilakukan hingga saat ini.

Diagnosis definitif demam tifoid tergantung pada isolasi *S.typhi* dari darah, sumsum tulang atau lesi anatomi tertentu. Adanya gejala klinis dari karakteristik demam tifoid atau deteksi dari respon antibodi spesifik adalah sugestif demam tifoid tetapi tidak definitif. Kultur darah adalah *gold standard* dari penyakit ini (WHO, 2003). Dalam pemeriksaan laboratorium diagnostik, dimana patogen lainnya dicurigai, kultur darah dapat digunakan. Lebih dari 80% pasien dengan demam tifoid terdapat *Salmonella typhi* di dalam darahnya. Kegagalan untuk mengisolasi organisme dapat disebabkan oleh beberapa faktor: (i) keterbatasan media laboratorium, (ii) penggunaan antibiotik, (iii) volume spesimen, atau (iv) waktu pengumpulan, pasien dengan riwayat demam selama 7 sampai 10 hari menjadi lebih mungkin dibandingkan dengan pasien

yang memiliki kultur darah positif (WHO, 2003). Aspirasi sum-sum tulang adalah standar emas untuk diagnosis demam tifoid dan sangat berguna bagi pasien yang sebelumnya telah diobati, yang memiliki sejarah panjang penyakit dan pemeriksaan kultur darah yang negatif. Aspirasi duodenum juga telah terbukti sangat memuaskan sebagai tes diagnostik namun belum diterima secara luas karena toleransi yang kurang baik pada aspirasi duodenum, terutama pada anak-anak (WHO, 2003). Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dibagi dalam empat kelompok, yaitu:

A. Pemeriksaan Darah Tepi

Penderita demam tifoid bisa didapatkan anemia, jumlah leukosit normal, bisa menurun atau meningkat, mungkin didapatkan trombositopenia dan hitung jenis biasanya normal atau sedikit bergeser ke kiri, mungkin didapatkan aneosinofilia dan limfositosis relatif, terutama pada fase lanjut.

Penelitian oleh beberapa ilmuwan mendapatkan bahwa hitung jumlah dan jenis leukosit serta laju endap darah tidak mempunyai nilai sensitivitas, spesifisitas dan nilai ramal yang cukup tinggi untuk dipakai dalam membedakan antara penderita demam tifoid atau bukan, akan tetapi adanya leukopenia dan limfositosis relatif menjadi dugaan kuat diagnosis demam tifoid. Penelitian oleh Darmowandowo (1998) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mendapatkan hasil pemeriksaan

darah penderita demam tifoid berupa anemia (31%), leukositosis (12.5%) dan leukosit normal (65.9%)

B. Pemeriksaan bakteriologis dengan isolasi dan biakan kuman

Diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urine, feses, sumsum tulang, cairan duodenum. Berkaitan dengan patogenesis penyakit, maka bakteri akan lebih mudah ditemukan dalam darah dan sumsum tulang pada awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya di dalam urin dan feses.

Kultur organisme penyebab merupakan prosedur yang paling efektif dalam menduga demam enterik, dimana kultur untuk demam tifoid dapat menjelaskan dua pertiga dari kasus septikemia yang diperoleh dari komunitas yang dirawat di rumah sakit. Kultur darah adalah prosedur untuk mendeteksi infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri atau jamur. Tujuannya adalah mencari etiologi bakteremi dan fungemi dengan cara kultur secara aerob dan anerob, identifikasi bakteri dan tes sensitivitas antibiotik yang diisolasi. Hal ini dimaksudkan untuk membantu klinisi dalam pemberian terapi antibiotik yang terarah dan rasional.

Media pembiakan yang direkomendasikan untuk *S.typhi* adalah media empedu (gall) dari sapi dimana dikatakan media Gall ini dapat meningkatkan positivitas hasil karena hanya *S.typhi* dan *S.paratyphi* yang dapat tumbuh pada media tersebut. Masing-masing koloni terpilih diamati morfologinya, meliputi: warna koloni,

bentuk, diameter 1-2 mm, tepi, elevasi, sifat yaitu berdasarkan kemampuannya untuk memfermentasikan laktosa, atau kemampuannya untuk menghemolisa sel darah merah. Hasil yang menunjukkan ditemukannya bakteri dalam darah dengan cara kultur disebut bakteremi, dan merupakan penyakit yang mengancam jiwa, maka pendeteksiannya dengan segera sangat penting.

Indikasi kultur darah adalah jika dicurigai terjadi bakteremi atau septikemi dilihat dari gejala klinik, mungkin akan timbul gejala seperti : demam, mual, muntah, menggigil, denyut jantung cepat (*tachycardia*), pusing, hipotensi, syok, leukositosis, serta perubahan lain dalam sistem organ dan atau laboratoris. Biakan darah terhadap *Salmonella* juga tergantung dari saat pengambilan pada perjalanan penyakit. Beberapa peneliti melaporkan biakan darah positif 40-80% atau 70-90% dari penderita pada minggu pertama sakit dan positif 10-50% pada akhir minggu ketiga. Sensitivitasnya akan menurun pada sampel penderita yang telah mendapatkan antibiotika dan meningkat sesuai dengan volume darah dan rasio darah dengan media kultur yang dipakai. Pada keadaan tertentu dapat dilakukan kultur pada spesimen empedu yang diambil dari duodenum dan memberikan hasil yang cukup baik, akan tetapi tidak digunakan secara luas karena adanya resiko aspirasi terutama pada anak.

Salah satu penelitian pada anak menunjukkan bahwa sensitivitas kombinasi kultur darah dan

duodenum hampir sama dengan kultur sumsum tulang. Hasil biakan yang positif memastikan demam tifoid akan tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan demam tifoid, karena hasilnya tergantung pada beberapa faktor. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil biakan meliputi jumlah darah yang diambil, perbandingan volume darah dari media empedu dan waktu pengambilan darah.

Bakteri dalam feses ditemukan meningkat dari minggu pertama (10-15%) hingga minggu ketiga (75%) dan turun secara perlahan. Biakan urine positif setelah minggu pertama. Biakan sumsum tulang merupakan metode baku emas karena mempunyai sensitivitas paling tinggi dengan hasil positif didapat pada 80-95% kasus dan sering tetap positif selama perjalanan penyakit dan menghilang pada fase penyembuhan. Metode ini terutama bermanfaat untuk penderita yang sudah pernah mendapatkan terapi atau dengan kultur darah negatif sebelumnya. Prosedur terakhir ini sangat invasif sehingga tidak dipakai dalam praktek sehari-hari.

Pemeriksaan pada keadaan tertentu dapat dilakukan kultur pada spesimen empedu yang diambil dari duodenum dan memberikan hasil yang cukup baik akan tetapi tidak digunakan secara luas karena adanya risiko aspirasi pada anak. Salah satu penelitian pada anak menunjukkan bahwa sensitivitas kombinasi kultur darah dan duodenum hampir sama dengan kultur sumsum tulang. Volume 5-10 ml dianjurkan untuk orang dewasa, sedangkan pada anak-anak dibutuhkan 2-4 ml, sedangkan volume sumsum tulang yang dibutuhkan

untuk kultur hanya sekitar 0.5-1 ml. Bakteri dalam sumsum tulang juga lebih sedikit dipengaruhi oleh antibiotika daripada bakteri dalam darah. Hal ini dapat menjelaskan teori bahwa kultur sumsum tulang lebih tinggi hasil positifnya bila dibandingkan dengan darah walaupun dengan volume sampel yang lebih sedikit dan sudah mendapatkan terapi antibiotika sebelumnya. Spesifisitasnya walaupun tinggi, pemeriksaan kultur mempunyai sensitivitas yang rendah dan adanya kendala berupa lamanya waktu yang dibutuhkan (5-7 hari) serta peralatan yang lebih canggih untuk identifikasi bakteri sehingga tidak praktis dan tidak tepat untuk dipakai sebagai metode diagnosis baku dalam pelayanan penderita.

C. Uji Serologis

1) Uji Widal

Uji Widal merupakan suatu metode serologi baku dan rutin digunakan sejak tahun 1896. Prinsip uji Widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum. Semakin tinggi titernya, semakin besar kemungkinan infeksi ini. Uji Widal ini dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman *Salmonella typhi*. Pada uji ini terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen kuman *Salmonella typhi*

dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud uji Widal adalah menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid.

Tes aglutinasi Widal dapat dilakukan dengan menggunakan uji hapusan (*slide test*) dan uji tabung (*tube test*). Uji hapusan dapat dilakukan dengan cepat dan digunakan dalam prosedur penapisan. Uji hapusan dilakukan dengan menggunakan antigen *S. typhi* komersial yang tersedia, setetes suspensi antigen ditambahkan pada sejumlah serum pasien yang diduga terinfeksi *Salmonella typhi*. Hasil penapisan positif membutuhkan determinasi kekuatan dari antibodi.

Di Indonesia pengambilan titer O aglutinin $\geq 1/40$ dengan memakai *slide test* (prosedur pemeriksaan membutuhkan waktu 15 menit) menunjukkan nilai ramal positif 96%. Campuran suspensi antigen dan antibodi diinkubasi selama 20 jam pada suhu 37°C di dalam air. Tes ini dapat digunakan untuk konfirmasi hasil dari uji hapusan. Penelitian pada anak oleh Choo et.al (1990) mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 89% pada titer O atau H $>1/40$ dengan nilai prediksi positif sebesar 34.2% dan nilai prediksi negatif sebesar 99.2%. Beberapa penelitian pada kasus demam tifoid anak dengan hasil biakan positif, ternyata hanya didapatkan sensitivitas uji Widal sebesar 64-74% dan spesifisitas sebesar 76-83%. Interpretasi dari uji Widal ini harus memperhatikan beberapa faktor antara

lain sensitivitas, spesifisitas, stadium penyakit; faktor penderita seperti status imunitas dan status gizi yang dapat mempengaruhi pembentukan antibodi; gambaran imunologis dari masyarakat setempat (daerah endemis atau non-endemis); faktor antigen; teknik serta reagen yang digunakan.

Kelemahan uji Widal yaitu rendahnya sensitivitas dan spesifisitas serta sulitnya melakukan interpretasi hasil membatasi penggunaannya dalam penatalaksanaan penderita demam tifoid akan tetapi hasil uji Widal yang positif akan memperkuat dugaan pada tersangka penderita demam tifoid (penanda infeksi). Uji Widal saat ini walaupun telah digunakan secara luas di seluruh dunia, namun manfaatnya masih diperdebatkan dan sulit dijadikan pegangan karena belum ada kesepakatan akan nilai standar aglutinasi (*cut-off point*). Upaya untuk mencari standar titer uji Widal seharusnya ditentukan titer dasar (*baseline titer*) pada orang sehat di populasi dimana pada daerah endemis seperti Indonesia akan didapatkan peningkatan titer antibodi O dan H pada orang-orang sehat. Kelemahan lain adalah banyak terjadi hasil negatif palsu dan positif palsu pada tes ini. Hasil negatif palsu tes Widal terjadi jika darah diambil terlalu dini dari fase tifoid.

Pemberian antibiotik merupakan salah satu penyebab penting terjadinya negatif palsu. Penyebab hasil negatif lainnya adalah tidak adanya infeksi *S. typhi*, status karier, inokulum antigen bakteri pejamu yang tidak cukup untuk melawan antibodi, kesalahan atau

kesulitan dalam melakukan tes dan variabilitas antigen. Hasil positif palsu dapat terjadi apabila sudah pernah melakukan tes demam tifoid sebelumnya, sudah pernah imunisasi antigen *Salmonella sp.*, ada reaksi silang sebelumnya dengan antigen selain *Salmonella sp.*, variabilitas dan kurangnya standar pemeriksaan antigen, infeksi malaria atau bakteri enterobacteriaceae lainnya, serta penyakit lain seperti dengue.

2) Uji Tubex

Uji Tubex merupakan uji semi-kuantitatif kolometrik yang cepat (beberapa menit) dan mudah untuk dikerjakan. Uji ini mendeteksi antibodi *anti-S.typhi* O9 pada serum pasien, dengan cara menghambat ikatan antara IgM anti-O9 yang terkonjugasi pada partikel latex yang berwarna dengan lipopolisakarida *S.typhi* yang terkonjugasi pada partikel magnetik latex. Hasil positif uji Tubex ini menunjukkan terdapat infeksi *Salmonellae serogroup D* walau tidak secara spesifik menunjuk pada *S.typhi*. Infeksi oleh *S.paratyphi* akan memberikan hasil negatif.

Secara imunologi, antigen O9 bersifat imunodominan sehingga dapat merangsang respon imun secara independen terhadap timus dan merangsang mitosis sel B tanpa bantuan dari sel T. Karena sifat-sifat tersebut, respon terhadap antigen O9 berlangsung cepat sehingga deteksi terhadap anti-O9 dapat dilakukan lebih dini, yaitu pada hari ke 4-5 untuk infeksi primer dan hari ke 2-3 untuk infeksi sekunder. Perlu diketahui bahwa uji Tubex hanya dapat

mendeteksi IgM dan tidak dapat mendeteksi IgG sehingga tidak dapat dipergunakan sebagai modalitas untuk mendeteksi infeksi lampau.

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan 3 macam komponen, meliputi: 1) tabung berbentuk V, yang juga berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas, 2) Reagen A, yang mengandung partikel magnetik yang diselubungi dengan antigen *S.typhi* O9, 3) Reagen B, yang mengandung partikel lateks berwarna biru yang diselubungi dengan antibodi monoklonal spesifik untuk antigen O9. Untuk melakukan prosedur pemeriksaan ini, satu tetes serum (25 μ L) dicampurkan ke dalam tabung dengan satu tetes (25 μ L) reagen A. Setelah itu dua tetes reagen B (50 μ L) ditambahkan ke dalam tabung. Hal tersebut dilakukan pada kelima tabung lainnya. Tabung-tabung tersebut kemudian diletakkan pada rak tabung yang mengandung magnet dan diputar selama 2 menit dengan kecepatan 250 rpm.

Interpretasi hasil dilakukan berdasarkan warna larutan campuran yang dapat bervariasi dari kemerahan hingga kebiruan. Berdasarkan warna inilah ditentukan skor, yang interpretasinya dapat dilihat pada tabel berikut. Jika serum tidak mengandung antibodi terhadap O9, reagen B ini bereaksi dengan reagen A. Ketika diletakkan pada daerah mengandung medan magnet (magnet rak), komponen magnet yang dikandung reagen A akan tertarik pada magnet rak, dengan membawa serta pewarna yang dikandung oleh reagen

B. Sebagai akibatnya, terlihat warna merah pada tabung yang sesungguhnya merupakan gambaran serum yang lisis. Sebaliknya, bila serum mengandung antibodi terhadap O9, antibodi pasien akan berikatan dengan reagen A menyebabkan reagen B tidak tertarik pada magnet rak dan memberikan warna biru pada larutan. Berbagai penelitian menunjukkan uji ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik (berturut-turut 75-80% dan 75-90%). Pada tahun 2006, penelitian Surya H dkk melakukan penelitian pada 52 sampel darah pasien dengan diagnosis klinis demam tifoid untuk membandingkan spesifisitas, sensitivitas, *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* uji Tubex dengan uji Widal. Pada penelitian tersebut, didapatkan sensitivitas uji Tubex sebesar 100% (Widal: 53,1%), spesifisitas 90% (Widal: 65%), PPV 94,11% (Widal: 70,8%), NPV 100% (Widal: 46,4%).

3) Uji Typhidot

Uji typhidot dapat mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *Salmonella typhi*. Hasil positif pada uji typhidot didapatkan 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *S.typhi* seberat 50 kD, yang terdapat pada strip nitroselulosa. Pada penelitian Gopalakhrisnan dkk 2002, didapatkan sensitivitas uji ini sebesar 98%, spesifisitas sebesar 76,6% dan efisiensi uji sebesar 84%. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Olsen dkk, didapatkan sensitifitas dan spesifisitas uji ini hampir

sama dengan uji Tubex yaitu 79% dan 89% dengan 78% dan 89%.

Pada kasus reinfeksi, respon imun sekunder (IgG) teraktivasi secara berlebihan sehingga IgM sulit terdeteksi. IgG dapat bertahan sampai 2 tahun sehingga pendeteksian IgG saja tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dengan kasus reinfeksi atau konvalesen pada kasus uji primer. Untuk mengatasi masalah tersebut, uji ini kemudian dimodifikasi dengan menginaktivasi total IgG pada sampel serum. Uji ini, yang dikenal dengan nama uji Typhidot-M, memungkinkan ikatan antara antigen dengan IgM spesifik yang ada pada serum pasien. Studi evaluasi yang dilakukan oleh Khoo KE dkk pada tahun 1997 lebih sensitif (sensitivitas mencapai 100%) dan lebih cepat (3 jam) dilakukan bila dibandingkan dengan kultur.

D. Pemeriksaan kuman secara molekuler

Metode lain untuk identifikasi bakteri *S. typhi* yang akurat adalah mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagelin bakteri *S. typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara polymerase chain reaction (PCR) melalui identifikasi antigen Vi yang spesifik untuk *S. typhi*.

Penelitian oleh Haque et al. (1999) mendapatkan spesifisitas PCR sebesar 100% dengan sensitivitas yang 10 kali lebih baik daripada penelitian sebelumnya

dimana mampu mendeteksi 1-5 bakteri/ml darah. Penelitian lain oleh Massi et al. (2003) mendapatkan sensitivitas sebesar 63% pada tes Tubex bila dibandingkan dengan uji Widal (35.6%). Kendala yang sering dihadapi pada penggunaan metode PCR ini meliputi risiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu yang terjadi bila prosedur teknis tidak dilakukan secara cermat, adanya bahan-bahan dalam spesimen yang bisa menghambat proses PCR (hemoglobin dan heparin dalam spesimen darah serta bilirubin dan garam empedu dalam spesimen feses), biaya yang cukup tinggi dan teknis yang relatif rumit. Usaha untuk melacak DNA dari spesimen klinis masih belum memberikan hasil yang memuaskan sehingga saat ini penggunaannya masih terbatas dalam laboratorium penelitian.

Respon Imun Tubuh Terhadap *Salmonella Typhi*

Ketika tubuh terinfeksi *S. Typhi* maka tubuh akan mengadakan respond dan menentukan efek bakteri terhadap penjamu. Ketika *S. Typhi* pertama kali masuk ke dalam tubuh bakteri akan dihancurkan oleh makrofag. Bakteri yang akan dikenal oleh berbagai reseptor yang terletak di permukaan fagosit.

Toll-like receptors berperan dalam mengamati dan menghancurkan *salmonella typhil* oleh makrofag. Makrofag mengenali melalui identifikasi komponen *lipoarabinomannan* (LAM) dinding sel. TLR4 berperan

penting dalam respon imun alamiah dengan membentuk faktor transkripsi tertentu sinyal dan respon pertahanan. Aktivasi makrofag oleh TLR4 menghasilkan produksi sitokin yang berperan penting dalam pembentukan granuloma. Granuloma adalah struktur sel yang terdiri dari makrofag, limfosit dan sel dendritik.

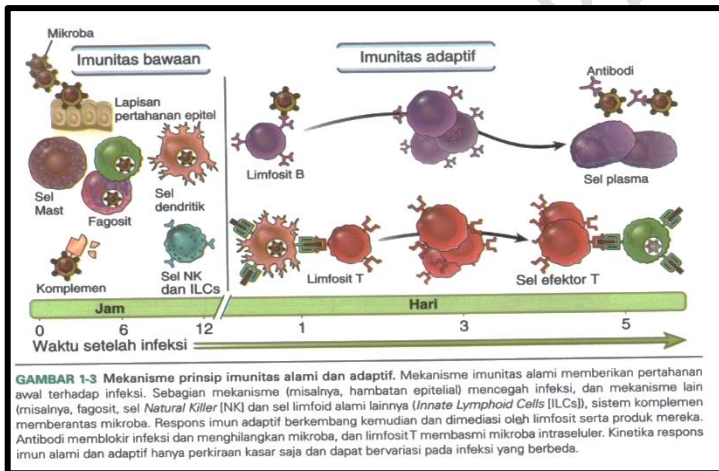
Pada saat infeksi salmonella typhi, terjadi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-6, IFN- γ dan TNF- α disintesis dan terjadi inflamasi sistemik. Setelah sitokin disekresi maka aktivitas sel T helper 1 (Th1) dan T helper 2 (Th2) dimulai. Sinyal dari sitokin yang diinjeksi oleh interaksi sel host dan bakteri adalah hal yang krusial dalam perkembangan penyakit. Keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antinflamasi akan mengontrol pencegahan kerusakan host karena inflamasi yang berlebihan.

IMUNITAS

Imunitas didefinisikan sebagai pertahanan terhadap penyakit, terutama penyakit infeksi. Kumpulan sel-sel, jaringan dan molekul-molekul yang berperan dalam pertahanan infeksi disebut sistem imun, sedangkan reaksi terkoordinasi sel-sel dan molekul tersebut dalam pertahanan terhadap infeksi, disebut sebagai respon imun. Immunologi adalah ilmu yang mempelajari sistem imun, termasuk respon terhadap mikroba patogen, dan kerusakan jaringan serta peranannya pada penyakit.

Imunitas Alami dan Adaptif

Mekanisme pertahanan inang terdiri dari imunitas alami, yang memberikan perlindungan segera terhadap infeksi, dan imunitas adaptif yang berkembang lebih lambat namun memberikan perlindungan yang lebih spesialis terhadap infeksi (Gambar 16).



Gambar 16. Mekanisme prinsip imunitas alami dan adaptif

Imunitas alami (juga disebut natural immunity dan native immunity) selalu ada pada individu-individu sehat, dan disiapkan untuk menghambat masuknya mikroba dan untuk mengeliminasi mikroba yang berhasil memasuki jaringan inang (host) secara cepat. Imunitas adaptif (disebut juga imunitas spesifik atau imunitas daptan) memerlukan ekspansi dan diferensiasi limfosit sebagai respon terhadap mikroba sebelum memberikan

pertahanan yang efektif. Imunitas ini beradaptasi terhadap adanya infeksi mikroba.

Pertahanan lini pertama pada imunitas alami dilakukan oleh barrier epitel kulit dan mukosa serta oleh sel dan antibiotik alami yang berada di epitel, yang semuanya berfungsi untuk menghambat masuknya mikroba. Bila mikroba menghancurkan epitel dan memasuki jaringan atau sirkulasi, mereka diserang oleh fagosit, limfosit spesifik yang disebut sel limfoid alami misalnya sel Natural Killer (NK), dan beberapa protein plasma, termasuk protein dari sistem komplemen.

Keseluruhan mekanisme imunitas alami ini secara spesifik mengenali dan bereaksi terhadap mikroba. Selain memberikan pertahanan awal terhadap infeksi, respon imun alami meningkatkan respon imun adaptif terhadap agen-agen infeksius.

Sistem imun adaptif terdiri atas limfosit dan produk-produknya, misalnya antibodi. Respon imun adaptif terutama penting terhadap pertahanan mikroba infeksius yang bersifat patogenik terhadap manusia (yaitu dapat menyebabkan penyakit) dan mampu melawan imunitas alami. Sementara mekanisme imunitas alami mengenali struktur-struktur yang sama-sama dimiliki oleh berbagai kelas mikroba, sel-sel imunitas adaptif (limfosit), mengekspresikan reseptor yang secara spesifik mengenali berbagai molekul yang diproduksi oleh mikroba serta molekul-molekul non infeksius.

Setiap bahan yang secara spesifik dapat dikenali oleh limfosit dan antibody disebut antigen. Respon imun adaptif seringkali menggunakan sel-sel serta molekul dari sistem imun alami untuk mengeliminasi mikroba, dan fungsi imunitas adaptif untuk memperkuat mekanisme antimikroba imunitas alami.

Dua tipe reaksi utama terhadap sistem imun alami adalah inflamasi dan pertahanan anti virus. Inflamasi terdiri dari akumulasi dan aktivasi leukosit dan protein plasma pada lokasi infeksi atau kerusakan jaringan. Sel-sel dan protein tersebut bertindak bersama untuk membunuh terutama mikroba ekstraseluler dan eliminasi jaringan yang rusak. Pertahanan imun alami terhadap virus intraseluler diperantarai oleh sel *Natural Killers (NK)* yang membunuh sel yang terinfeksi virus dan oleh sitokin yang disebut interferon tipe 1 yang menghambat replikasi virus di dalam sel inang.

Sistem imun alami memberi respon yang sama terhadap pertemuan kembali dengan sebuah mikroba, sedangkan sistem imun adaptif berespons lebih efisien pada tiap pertemuan kembali dengan suatu mikroba. Dengan kata lain sistem imun alami tidak mengingat pertemuan pertama dengan mikroba dan akan kembali ke dasar setelah setiap pertemuan, sehingga memori merupakan gambaran utama pada sistem imun adaptif.

Sistem imun adaptif menggunakan strategi berikut untuk memerangi sebagian besar mikroba :

- Antibodi yang disekresi akan mengikat mikroba ekstraseluler, menghambat kemampuan mereka untuk menginfeksi sel inang dan merangsang penelanan serta penghancuran oleh fagosit.
- Fagosit menelan mikroba dan membunuh mereka, dan sel T helper memperkuat kemampuan mikrobisidal fagosit.
- Sel T helper mengerahkan leukosit untuk menghancurkan mikroba dan meningkatkan fungsi pertahanan epitel untuk mencegah masuknya mikroba.
- Limfosit T sitotoksik membunuh sel yang terinfeksi mikroba.

Respon imun adaptif berkembang dalam tahapan-tahapan, yang masing-masing sesuai dengan reaksi tertentu limfosit.

Imunitas Humoral dan Imunitas Seluler

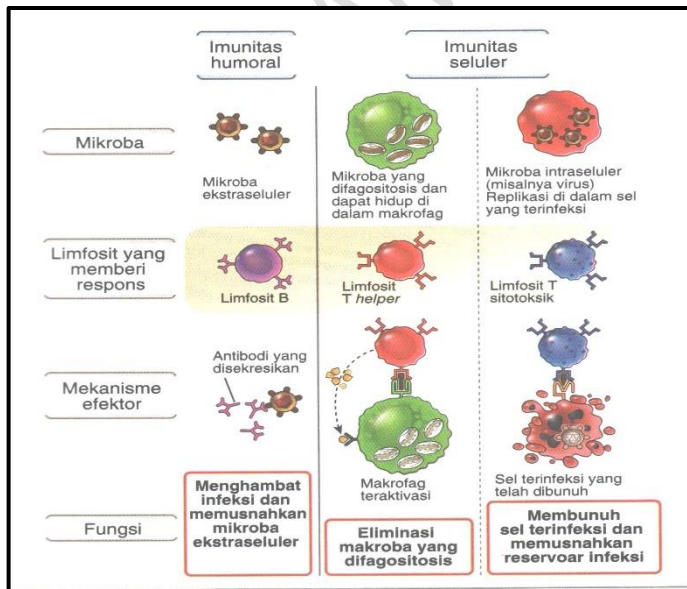
Dua jenis imunitas adaptif yaitu imunitas humoral dan imunitas seluler, diperantarai oleh sel-sel dan molekul yang berbeda dan masing-masing dirancang untuk memberikan pertahanan terhadap mikroba ekstra dan intra seluler (Gambar 17)

1. Imunitas Humoral

Imunitas humoral diperantarai oleh protein yang dinamakan antibodi, yang diproduksi oleh sel-sel yang disebut limfosit B. Antibodi masuk ke dalam sirkulasi dan cairan mukosa, lalu menetralsir dan mengeliminasi

mikroba serta toksin mikroba yang berada diluar sel-sel inang, dalam darah, cairan ekstraseluler yang berasal dari plasma dan di dalam lumen dari organ-organ mukosa, seperti traktus gastrointestinalis dan traktus respiratorius.

Salah satu fungsi terpenting antibody adalah menghentikan mikroba yang berada pada permukaan mukosa dan dalam darah agar tidak mendapatkan akses menuju sel-sel inang dan tidak membentuk koloni di dalam sel serta jaringan ikat inang. Melalui cara ini, antibody mencegah infeksi berkembang. Antibodi tidak dapat mencapai mikroba yang hidup dan membelah di dalam sel yang terinfeksi.



Gambar 17. Imunitas humoral dan seluler

2. Imunitas Seluler

Pertahanan terhadap mikroba intraseluler tersebut dinamakan imunitas seluler karena prosesnya diperantarai oleh sel-sel yang disebut sel limfosit T. Beberapa limfosit T mengaktivasi fagosit untuk menghancurkan mikroba yang telah dimakan oleh sel fagosit ke dalam fagosit intraseluler. Limfosit T lainnya membunuh berbagai jenis sel inang yang terinfeksi mikroba infeksius di dalam sitoplasmanya. Dalam kedua kasus tersebut, sel T mengenali antigen yang ditampilkan pada permukaan sel, yang menunjukkan adanya mikroba di dalam sel tersebut.

Terdapat beberapa perbedaan penting antara sel B dan sel T. Sebagian besar sel T hanya mengenali antigen protein saja, sedangkan sel B dan antibody mampu mengenali berbagai jenis molekul, yaitu protein, karbohidrat, asam nukleat dan lemak.

Imunitas pada seseorang dapat diinduksi oleh infeksi atau vaksinasi (imunitas aktif) atau diberikan pada seseorang melalui transfer antibody atau limfosit dari seseorang yang terimunisasi aktif (imunitas pasif).

Pengenalan Mikroba oleh Imunitas Alami

Kemampuan pathogen memasuki tubuh manusia (untuk mencari kehidupan) dan kemampuan tubuh manusia untuk mendeteksi kedatangannya

(sebagai musuh manusia) adalah bentuk keadilan Tuhan terhadap semua makhluknya (manusia dan pathogen sama-sama makhluk Tuhan). Pada pathogen telah ada penanda dalam bentuk molekul yang akan dikenal oleh pertahanan manusia (sistem imunitas *innate*) sehingga kedatangan musuh ini dapat diantisipasi manusia dan makhluk Tuhan lainnya. Karakteristik molekul penanda pada pathogen yaitu :

1. *Pathogen-Associated Moleculer Patterns (PAMPs)*

Penanda ini hanya ada pada mikroba yang membahayakan manusia, tidak ada pada sel manusia (mamalia). PAMPs ini berbeda-beda tergantung jenis pathogen (virus, bakteri gram negative, bakteri gram positif, dan jamur), tetapi satu jenis PAMPs dapat ditemukan pada jenis pathogen yang berbeda (Tabel 2). Penanda ini hanya ada pada mikroba pathogen sehingga menjadi pembeda yang membuat imunitas alami hanya berespon terhadap mikroba pathogen dan tidak terhadap sel sendiri.

Penanda-penanda itu adalah molekul-molekul yang sangat vital untuk kehidupan pathogen bersangkutan sehingga sepanjang zaman tidak bisa berubah (mutasi) misalnya *double-stranded RNA* pada virus, LPS (lipopolisakarida) pada bakteri gram negative, *lipoteichoic acid* pada bakteri gram positif. Kecepatan evolusi pada mikroba lebih cepat dari manusia sehingga mutasi lebih gampang terjadi pada mikroba. Akan tetapi telah diciptakan PAMPs yang

tidak dapat bermutasi sejak imunitas innate berkembang, PAMPs tidak berubah sampai sekarang.

2. *Damaged-Associated Molecular Patterns (DAMPs)*

Imunitas innate dapat mengenal molekul endogenous yang diproduksi atau dilepas oleh sel yang rusak atau mati. Kematian atau kerusakan sel dapat terjadi akibat infeksi atau sebab lain seperti racun kimia, trauma, terbakar, atau iskemia/hipoksia (steril injury). Ada dua perangkat pada imunitas innate untuk mengenal PAMPs atau DAMPs yaitu :

1. *Pattern Recognition Receptors (PRRs)*

Berbagai macam tipe reseptor seluler yang dapat mengikat PAMPs dan DAMPs berada pada berbagai sel yang berperan dalam imunitas innate seperti fagosit (makrofag, neutrophil, dan sel dendritic) dan sel epitel yang membatasi tubuh dengan dunia luar.

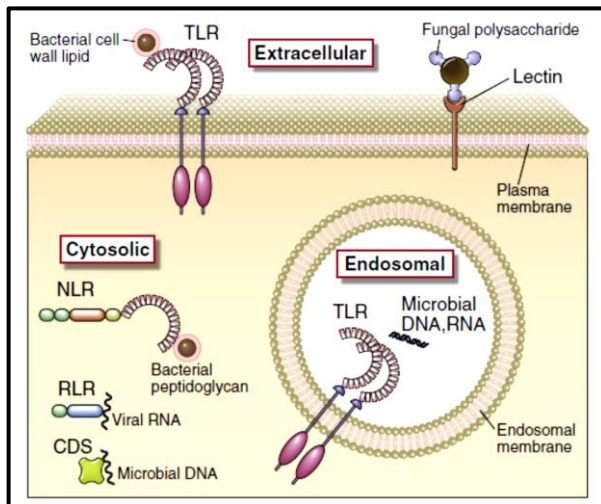
Patogen yang berbeda dapat memiliki PAMPs yang sama sehingga spesifitas imunitas innate tidak spesifik terhadap antigen patogen tertentu seperti imunitas adaptif, tetapi spesifik PAMPs. Oleh karena itu mikroba yang berbeda tetapi memiliki PAMPs yang sama dapat dikenal oleh reseptor yang sama (Tabel 2)

Tabel 2. Cell-associated PRRs pada imunitas innate

PRRs	Lokasi	Contoh	PAMP / DAMP ligands
<i>Toll-like receptors (TLRs)</i>	Membran plasma dan membran endosomal sel dendritic, fagosit, sel B, sel endotel, dll	TLR 1-9	LPS, peptidoglikan, produk sel rusak
<i>NOD-like receptors (NLRs)</i>	Sitoplasma fagosit, sel epitel dan sel lain	NOD1/2 NLRP <i>family</i> (<i>inflammasome</i>)	Flagelin, LPS, Kristal urat, produk sel rusak
<i>RIG-like receptors (RLRs)</i>	Sitoplasma fagosit dan sel lain	RIG-1, MDA-5	RNA virus
<i>C-type lectin like receptors</i>	Membrane plasma fagosit	Reseptor mannose Dektin	Karbohidrat pada permukaan mikroba dengan terminal mannose dan fructose, Glukan pada dinding sel jamur
<i>Scavenger receptor</i>	Membran plasma fagosit	CD36	<i>Microbial diacylglycerides</i>
<i>N-formylmet-leu-phe receptors</i>	Membran plasma fagosit	FPR dan FPRL 1	Peptida mengandung residu <i>N-formylmethionyl</i>

PRRs	Lokasi	Contoh	PAMP / DAMP ligands
------	--------	--------	---------------------

NOD, *nucleotide oligomerization domain-containing protein*; RIG-1, *retinoic acid-inducible gene 1*; MDA-5, *melanoma differentiation-associated gene 5*



Gambar 18. Lokasi seluler dari PRRs pada imunitas innate

2. Soluble Recognition Molecules (SRMs)

Berbagai protein dalam darah dan cairan ekstraseluler yang dapat mengenal PAMPs. Protein-protein ini berperan memfasilitasi pembersihan mikroba dari darah atau cairan ekstraseluler dengan cara meningkatkan penangkapan mikroba oleh sel-sel imunitas innate dan mengaktifkan pembunuhan kuman

ekstraseluler (tabel 3)

Tabel 3. SRMs pada Imunitas Innate

SRMs	Lokasi	Contoh	PAMP ligands
<i>Pentraxins</i>	Plasma	<i>C-reactive protein</i>	<i>Microbial phosphorylcholine</i> dan <i>phosphatidylethanolamine</i>
<i>Collectins</i>	Plasma	<i>Mannose-binding lectin</i>	Karbohidrat pada permukaan mikroba dengan terminal mannose dan fructose.
	Alveoli	Surfactant proteins (SP-A dan SP-B)	Berbagai struktur mikroba
<i>Ficolins</i>	Plasma	<i>Ficolin</i>	<i>N-Acetylglucosamine</i> dan <i>lipoteichoic acid</i> yang ada pada dinding sel bakteri gram positif
<i>Complement</i>	Plasma	C3	Permukaan mikroba misalnya LPS
<i>Natural antibodies</i>	Plasma	IgM	<i>Phosphorylcholine</i> pada membrane bakteri dan membrane sel apoptotik

Stimulasi Respon Imunitas Alami Melawan Mikroba

Jika mikroba hinggap dikulit maka ia akan terlempar oleh aliran udara dan keringat dipermukaan kulit, atau dibunuh oleh peptide antimikroba (misal β defensin) yang ada pada kulit. Jika mikroba ingin masuk melalui saluran napas maka mikroba akan dihalangi

oleh bulu hidung. Kalau berhasil masuk lebih dalam, akan bertemu musin yang akan membungkusnya, kemudian dikirim keluar melalui “escalator” silia epitel saluran napas, atau bertemu dengan antibakteri β -*defensin* dan *cathelicidins* yang akan membunuhnya. Kalau berhasil masuk lebih dalam lagi sampai alveolus, sudah menunggu makrofag alveolar yang akan menelannya. Demikian adalah contoh simulasi “pergulatan” mikroba sebagai penyerang dengan sistem pertahanan imunitas alami manusia.

Kerusakan fisik epitel (misalnya luka) akan mempermudah mikroba masuk melewatinya, sesampainya di jaringan di bawah epitel (subepitelial) telah ditunggu oleh sel dendritik dermal, makrofag dan sel mast yang berjaga. Mikroba dikenal kedatangannya karena memiliki penanda PAMPs yang segera akan berikatan dengan reseptor (misalnya TLR) dari ketiga jenis penjaga subepitelial. Pada saat reseptor-reseptor itu menangkap ligannya (PAMPs) maka muncullah sinyal aktivasi yang akan mengaktifkan ketiga sel imunitas innate ini. Ketiga jenis sel tersebut kemudian melepas sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-1 (oleh sel dendritik dan makrofag), TNF α (oleh sel dendritik dan makrofag) dan histamine (oleh sel mast), untuk memicu respon inflamasi di jaringan subepitelial yang didatangi mikroba itu.

Sitokin TNF α dan IL-1 yang dilepas oleh makrofag bersama dengan histamine dan TNF α dari sel mast menuju ke endotel pembuluh darah untuk memicu

peran endotel menghentikan neutrophil yang lewat. Endotel berespon dengan mengeluarkan molekul adhesi ke permukaannya (selektin dan ligan integrin) untuk menahan neutrophil. Selanjutnya neutrophil difasilitasi oleh endotel melalui peningkatan permeabilitas kapiler untuk keluar dari aliran darah menuju ke jaringan yang ada mikroba.

Mikroba yang lolos masuk ke jaringan dan ditangkap oleh fagosit (makrofag, neutrophil, dan sel dendritic) akan difagositosis sehingga mikroba berada dalam vakuol yang disebut fagosom (endosom). Fagosom ini segera menyatu dengan lisosom yang didalamnya ada enzim lisozim membentuk fagolisosom, maka bertemulah mikroba dengan enzim pencernaan protein ini sehingga mikroba dicerna dan hancur. Memang ada mikroba yang tidak mempan oleh lisozim, karena dinding selnya terdiri atas lemak (misal mikobakterium), tetapi fagosit masih punya senjata penghancur lain berupa radikal bebas yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Nitrite Oxyde* (NO).

Sel dendritic yang menangkap mikroba dan menghancurkannya dalam fagolisosom, terutama bertugas memperkenalkan sejumlah antigen yang ada pada mikroba yang sudah dihancurkan itu, ke sel T naif yang menunggu (menjaga) dilimfonodus. Untuk itu sel dendritic memajang antigen-antigen itu di permukaannya, menggunakan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) dan dibawa ke limfonodus terdekat lewat aliran limfe untuk

dipresentasikan kepada sel T naif (peran sebagai *Antigen Presenting Cell*, APC). Proses ini akan memulai respon imunitas adaptif (*Cell Mediated Immunity*, CMI).

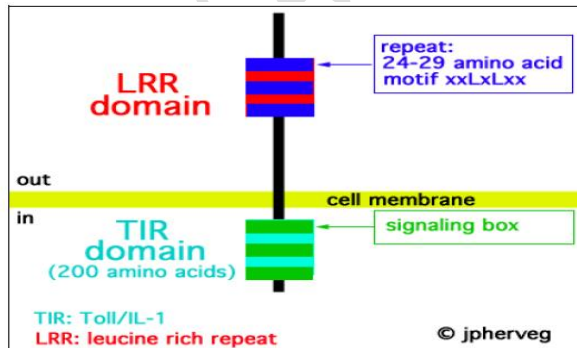
Sebagian dari kuman atau bahan kuman sudah hancur akan hanyut terbawa aliran limfe menuju limfonodus. Disana sudah menunggu sel B naif dan sel dendritic folikular yang akan menangkapnya. Jika sel B naif sudah mengenal kehadiran antigen maka mulailah respon imunitas adaptif (imunitas humoral).

TOLL-LIKE RECEPTORS (TLRs)

Sejarah dan Definisi *Toll-like Receptors*

Penamaan *Toll-like receptors* (TLRs) berasal dari kemiripan struktur dan fungsi pada reseptor transmembrane yang ditemukan pada lalat *Drosophila melanogaster*. Dinamai *Toll*, yang dalam bahasa Jerman berarti “fantastis” atau “aneh”. Analisis rangkaian gen memperlihatkan adanya *encoded* protein transmembran dengan domain intrasitoplasmik baru yang mirip dengan reseptor interleukin-1 (IL-1) pada tikus. Selain mengatur perkembangan tahap embrionik, bentuk mutan *Toll* juga mengganggu pertahanan antijamur dari lalat. Selanjutnya diketahui bahwa defek

pada jalur *Toll* menyebabkan gangguan respons imun terhadap penyebab infeksi lainnya. Janeway dkk. (1997), menemukan homolog reseptor *Toll* *Drosophila* pada manusia. Saat ini dikenal sebagai TLR4, yang terdiri atas domain intrasitoplasmik *Toll-like receptors/IL-1 receptors*, namun domain ekstraseluler imunoglobulin (Ig) mirip dengan reseptor IL-1. Terlihat kemiripan struktur pada reseptor alat, yang terdiri atas *leucine-rich repeats*. Kemiripan ini menunjukkan suatu metode lama reseptor pengenalan yang dipertahankan melalui evolusi dan digunakan oleh manusia dan serangga. Saat TLR pertama kali ditemukan untuk mengenal *pathogen-associated molecular patterns*, TLR merupakan reseptor terpenting dalam pengenalan pola mikroorganisme pada sistem imunitas alami.



Gambar 19. Struktur Molekul TLR

Struktur molekul TLR terdiri dari region ekstraseluler (LRR) yang kaya *leucine* terdiri 24-29 asam amino dan region intraseluler yang disebut TIR terdiri 200 asam amino. TLR merupakan reseptor

transmembran yang dikodekan oleh *germline* dengan karakteristik berupa *leucine-rich domain* (LRR) ekstraselular dan domain intraseluler atau sitoplasmik yang homolog dengan *interleukin-1 receptor* (TIR). LRR ditemukan pada sejumlah protein dan terlibat dalam pengenalan ligan dan transduksi sinyal. Domain LRR dipisahkan dari region transmembran oleh domain LRR *carboxy-terminal*. Domain TIR dibutuhkan untuk *intracellular signaling*. TLR diekspresikan oleh berbagai sel misalnya makrofag dan sel dendritik. TLR berfungsi sebagai *pathogen recognition receptors* (PRRs), mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang unik pada mikroba dan penting dalam pertahanan diri mikroba. Ligasi PAMPs pada TLR akan menginduksi sel imun dan mengaktifkan sejumlah jalur dalam imunitas alami yaitu inflamasi, koagulasi dan kematian sel. Pengenalan PAMPs ini menyebabkan sistem imunitas alami mampu membedakan antara bahan *self* dan *non-self*.

TLRs merupakan protein homologous pada membrane sel APC yang berfungsi sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan mentriger respons imun *innate* atau respons inflamatori dalam melawan patogen. Protein ini ditemukan pertama kali pada *Drosophila* sebagai protein Toll. Reseptor ini terdiri dari daerah yang kaya dengan *leucine* pada ekstrasel dan pada region ekor sitoplasma yang merupakan reseptor dari IL-1 dan IL-8 dan disebut Toll/IL-1 reseptor (TIR). Reseptor untuk pengenalan terhadap patogen dan produk mikroba akan

menimbulkan imunitas *innate*. Fungsi tersebut dihubungkan dengan reseptor kinase yang kemudian menstimulasi produksi sitokin dan substansi mikrobisidal. Seperti fungsi terhadap *C albicans* telah berkembang, jika sebelumnya disebutkan TLR2, kemudian berkembang dengan TLR4 dengan ligan zymosan dan mannan.

Klasifikasi Toll-like Receptors

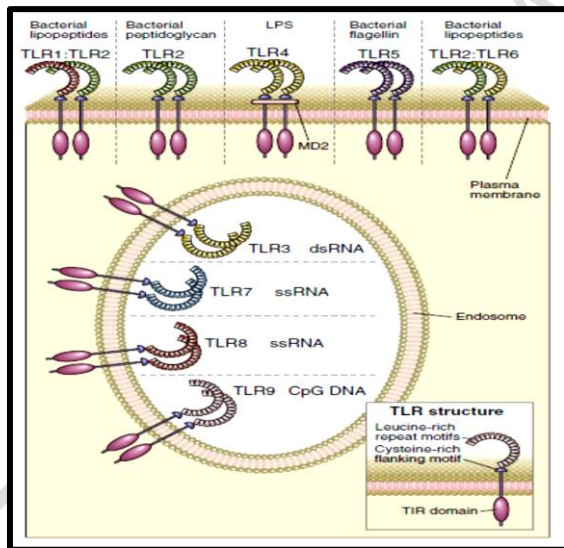
Tabel 4. Klasifikasi TLR, ligand dan spesies yang dikenali

TLR subfamily	LIGAN	SPESES
TLR1 + TLR2	Triacyl lipopeptides	Bakteri
TLR2	Zymosan	Jamur
TLR3	dsDNA	Virus
TLR4	Lipopolysaccharide	Bakteri gram negatif
TLR5	Flagellin	Bakteri
TLR6 + TLR2	Diacyl polipeptides	Mikoplasma
TLR7	ssRNA	Virus, penjamu
TLR8	ssRNA	Virus, penjamu
TLR9	DNA, hemozin	Bakteri, virus, plasmodium
TLR10	Tidak diketahui	Bakteri
TLR11	Profilin-like protein	Toksoplasma, bakteri

Sebagian besar spesies mamalia diperkirakan memiliki 10 hingga 15 tipe TLR. Tiga belas TLR ditemukan pada manusia dan tikus. Tabel 2 memperlihatkan 11 TLR yang telah diketahui, dengan ligan dan spesiesnya

Saat ini telah diketahui 11 macam TLR, yang dibagi menjadi dua tipe yaitu; *surface-expressed* TLRs, yang aktif melawan komponen dinding sel bakteri; dan reseptor intraselular, yang mengenali pola molekul virus.

Semua TLR memiliki kemiripan struktur dan fungsi namun respons yang berbeda terhadap komponen mikroorganisme. TLR yang berperan dalam imunitas terhadap bakteri adalah TLR 1,2, 4, 5, dan 6 yang dapat mengenali komponen dinding sel bakteri, sehingga disebut juga sebagai TLR ekstraseluler.



Gambar 19. Struktur, lokasi, dan kekhususan TLRs mamalia

Saat ini telah diketahui 11 macam TLR, yang dibagi menjadi dua tipe yaitu; *surface-expressed TLRs*, yang aktif melawan komponen dinding sel bakteri; dan reseptor intraselular, yang mengenali pola molekul virus. Semua TLR memiliki kemiripan struktur dan fungsi namun respons yang berbeda terhadap komponen

mikroorganisme. TLR yang berperan dalam imunitas terhadap bakteri adalah TLR 1,2, 4, 5, dan 6 yang dapat

Pengenalan komponen dinding sel bakteri merupakan peran dari 5 jenis TLR yaitu TLR 1,2,4,5, dan 6, yang disebut juga sebagai TLR ekstraselular karena ekspresinya pada permukaan sel dan domain ekstra selular. TLR4 merupakan reseptor yang pertama kali ditemukan pada manusia dan dapat mengenali lipopolisakarida bakteri negatif-Gram. TLR4 juga dapat mengenali protein yang dikode oleh virus pada traktus respiratorius, dan *self-protein* seperti protein *heat-shock* dan β -defensin. Selain itu, protein matriks yaitu fibronektin dan fibrinogen protein plasma juga dikenali melalui TLR4.

TLR2 dapat mengenali banyak ligan, misalnya lipopeptida bakteri, zimosan jamur, protein parasit dan virus serta *lipoteichoic acid* (LTA) bakteri positif-Gram. TLR2 dan TLR4 terdapat pada permukaan sel dan dapat mengenali bakteri.¹⁶ Banyaknya pengenalan ligan ini terjadi karena pembentukan heterodimer TLR2 dengan dua TLR lain, yakni TLR1 atau TLR6, yang dapat mendiskriminasikan sedikit perubahan struktur ligan. Heterodimer TLR1/TLR2 dapat mengenali *triacylated lipoprotein*, sedangkan TLR2/TLR6 dapat mengenali *diacylated lipoprotein*. TLR5 dapat mendeteksi domain terbatas pada monomer flagelin, protein struktur utama yang membentuk flagella pada bakteri negatif-Gram. Flagela merupakan organel

penggerak yang berperan pada virulensi, kemotaksis, adhesi dan invasi permukaan pejamu.

TLR9 mengenali asam nukleat yaitu hipometilasi CpG, yang umumnya terdapat pada DNA prokariotik dan tidak terdapat pada genom eukariotik. TLR9 juga diaktivasi oleh hemozoin, hem yang terdiri dari produk degradasi hemoglobin eritrosit yang terinfeksi oleh parasit malaria. TLR3, TLR7, dan TLR8 dapat mengenali asam nukleat misalnya TLR9, tapi lebih baik dalam pengenalan RNA *single-stranded* (ss) dan *double-stranded* (ds) dibandingkan DNA.

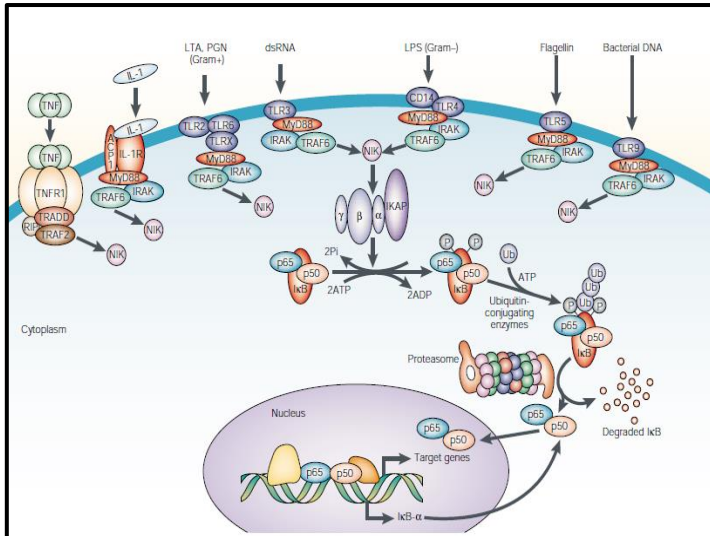
Sel imun yang mengekspresikan TLR antara lain monosit, makrofag, granulosit, sel natural killer, dan sel B, sel T. Sel non-imun juga mengekspresikan TLR misalnya keratinosit, fibroblast, dan sel epitel. TLR terutama ditemukan pada sel yang memulai respons imun primer, yaitu di permukaan sel, membran plasma sel, serta kompartemen intrasel, berupa retikulum endoplasmik dan endosome.

Penandaan *Toll-like Receptors*

Jalur penandaan TLR terdiri atas, jalur yang tergantung pada *myeloid differentiation factor 88* (MyD88) yang umum terhadap semua TLR, dan jalur yang tidak tergantung pada *myeloid differentiation factor 88* (MyD88) yang selektif terhadap TLR3 dan TLR4. Jalur yang tergantung pada *myeloid differentiation factor 88* (MyD88) akan menginduksi sitokin inflamasi atau

TRIF (*Toll-IL-1R domain containing adaptor-inducing interferon β*) yang akan menginduksi produksi interferon tipe 1 yang juga merupakan sitokin inflamasi. TLR 3 dan TLR 4 akan mengaktifkan jalur yang tidak bergantung pada MyD88, yang akan menyebabkan produksi IFN- β .17 Aktivasi MyD88 memulai kaskade penandaan, yang menyebabkan aktivasi berkesinambungan kinasi dan translokasi faktor transkripsi sentral dari *nuclear factor* (NF)- κ B dan *interferon regulatory factor* (IRF)-3. Akhirnya MyD88 berhubungan dengan *toll/interleukin* (IL)-1 receptor (*TIR*) adaptor-containing adapter protein terhadap kompleks yang akan menarik IL-1 receptor-associated kinase dan tumor necrosis factor (TRAF)-6, yang selanjutnya akan mengaktifasi kompleks I κ B Kinase (IKK).

Pada penandaan MyD88, molekul adaptor TIR *domain-containing adaptor-inducing interferon* (IFN)- β (TRIF) ditarik ke bagian intrasel TLR3 secara langsung atau ke TLR4 melalui *TRIF-related adaptor molecule* (TRAM), yang selanjutnya menyebabkan aktivasi *tankbinding kinase 1* (TBK-1) dan TRAF-6. Keduanya merupakan tempat terjadinya induksi respons imun yang didominasi oleh (NF)- κ B atau respons imun yang didominasi oleh IRF-3 dengan pola aktivasi IFN tipe 1.

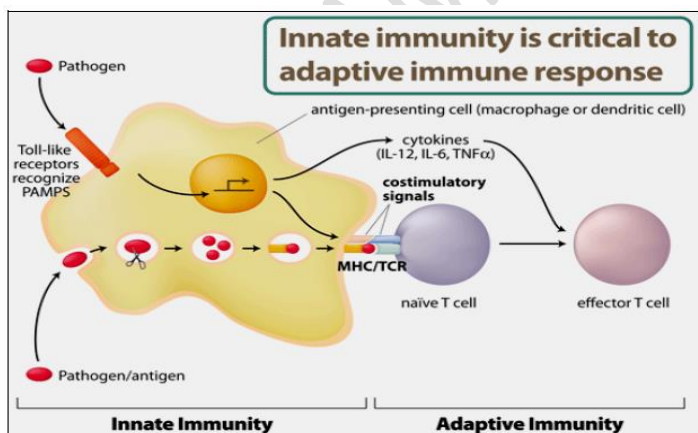


Gambar 20. Signal-Transduction Pathways melalui NFκB

Pengenalan TLRs Terhadap Bakteri

Pemahaman tentang peranan reseptor dan protein tambahan yang terlibat dalam imunitas terhadap bakteri merupakan hal penting terhadap intervensi pengobatan infeksi bakteri. Identifikasi TLR merupakan langkah maju memahami mikroorganisme, terutama bakteri. Ekspresi TLR berbeda tergantung atas tipe sel. Fungsi TLR yang telah diketahui berupa pengenalan PAMPs eksogen dan ligan endogen, dengan tambahan protein intraseluler yang termasuk dalam kelompok *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD) serta diidentifikasi sebagai PRR untuk produk degradasi peptidoglikan. Bakteri negatif-Gram dapat dikenali dan mengaktifkan RPR TLR4.

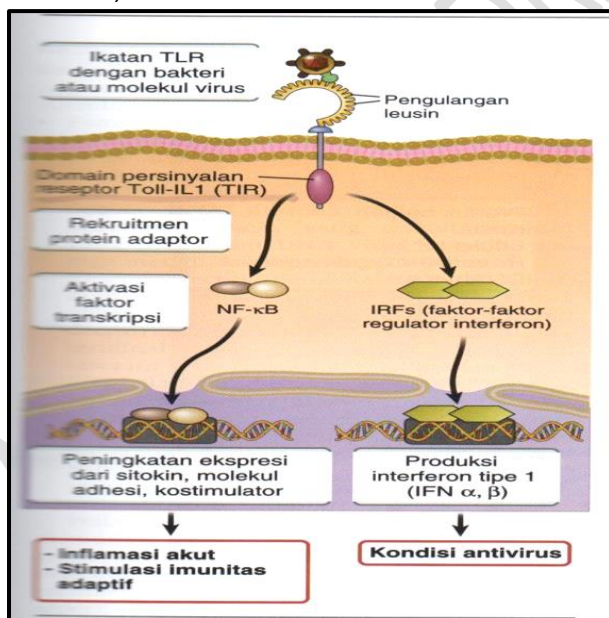
Patogen seperti bakteri, virus, fungi dan protozoa mengekspresikan seperangkat molekul yang bersifat “class-specific” dan “mutation resistant” yang dinamakan PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Sebaliknya sel tubuh yang terlibat dalam sistem immune natural (innate/nonspecific) dapat mengenali PAMP melalui motif PRR (pattern recognition receptor). Terlihat pada gambar 21 , pada imunitas alami, patogen dikenali TLR, menimbulkan signaling dalam sel dan mempengaruhi ekspresi sitokin. Patogen juga dapat diekspresikan makrofag dalam MHC dan menimbulkan imunitas adaptif.



Gambar 21. Peran TLR pada Imunitas *innate*

Sinyal yang dibangkitkan oleh penempelan TLRs mengaktifkan faktor transkripsi yang merangsang ekspresi gen yang menyandi sitokin, enzim, dan protein lain yang terlibat dalam fungsi antimicrobial dari fagosit

yang teraktivasi dan sel lainnya, hal ini terlihat pada gambar 21. Diantara faktor transkripsi paling penting yang diaktivasi oleh sinyal TLR adalah NF- κ B (*nuclear factor κ B*), yang mempromosikan ekspresi berbagai sitokin dan molekul adhesi endothelial. Mutasi diturunkan yang jarang dari molekul yang meneruskan sinyal TLRs ke bawah berkaitan dengan infeksi berulang dan berat, yang menggaris bawahi pentingnya jalur ini dalam pertahanan inang melawan mikroba (Gambar 22).



Gambar 22. Fungsi sinyal Toll-like receptor

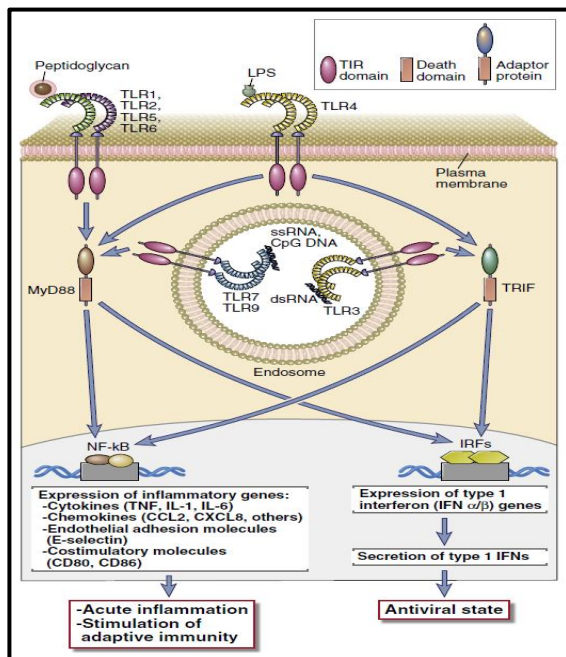
Terdapat perbedaan jalur pengaktifan sinyal TLR oleh MyD88 (bersama MAL) dan *TRIF adapter protein* (bersamaan dengan TRAM). Aktivasi TLR4

menyebabkan penarikan MyD88 dan TRIF, tetapi pengaktifan TLR2 hanya menyebabkan penarikan MyD88. Aktivasi TLR4 menyebabkan koinduksi *nitric oxidesynthesis* (NOSII) dan TNF- α , sedangkan aktivasi TLR2 hanya mengaktifkan TNF- α . NOSII dan TNF- α merupakan gen kunci pada imunitas alami dan inflamasi.

Reseptor yang dijumpai oleh Toll mirip pada mamalia (sekarang dikenal sebagai TLR4) menunjukkan bahwa reseptor tersebut dapat menginduksi ekspresi gen yang berperan dalam respon inflamasi. Disamping itu ditemukan bahwa adanya *point mutation* gen TLR4, strain tikus tidak responsif terhadap LPS. Aktivasi imunitas alamiah (*innate immunity*) merupakan tahap yang penting dalam perkembangan *antigen-specific acquired immunity*.

Komponen bakteri yang berperan sebagai *stimulating innate immunity*, antara lain : lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan, lipoprotein (lipopeptida), dan DNA bakteri. Komponen-komponen ini disebut sebagai *ligand*, yang kemudian berikatan dengan reseptor TLRs. Salah satu anggota dari *TLRs genes* adalah gen TLR4, yang mentranskripsi reseptor TLR4. *Ligand* dari reseptor TLR4 adalah LPS dari bakteri gram negatif, termasuk *Salmonella sp.* Pada bakteri, LPS adalah endotoksin. Apabila bakteri ini berhasil menginfeksi tubuh, maka komponen inilah yang menyebabkan inflamasi atau peradangan. Dengan demikian peran reseptor TLR4 adalah sangat penting untuk mengontrol sejak awal terjadinya peradangan akibat infeksi bakteri

Salmonella sp.



Gambar 23. Jalur persinyalan dan fungsi TLRs

Gen TLR4 berperan mentranskripsi protein TLR4. Protein ini berfungsi sebagai reseptor pada permukaan sel fagosit yang dapat mengenali LPS bakteri *Salmonella sp.* Adanya protein reseptor TLR4 pada permukaan sel fagosit, akan memudahkan sel tersebut dalam menangkap *Salmonella sp.* yang berhasil menembus dinding usus dan mukosa usus. Hal ini merupakan awal proses fagositosis dari sel fagosit, termasuk makrofag. Selanjutnya makrofag akan

menghancurkan *Salmonella sp.* menjadi partikel-partikel kecil yang kemudian ditampilkan pada permukaan selnya. Pada saat yang demikian sel makrofag berperan sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC). Peran makrofag ini merupakan respons imun non spesifik atau imun bawaan atau *innate immunity*. Reaksi tersebut selanjutnya akan menginduksi terjadinya respons imun spesifik yang diperantarai oleh sel T helper dan sel B untuk memproduksi antibodi spesifik. Pada manusia dan tikus, telah dibuktikan bahwa terjadinya mutasi pada gen TLR4, berdampak terhadap penurunan kemampuan individu dalam mengenali LPS dari bakteri *Salmonella sp.* Individu tersebut akan menjadi peka dan mudah terinfeksi bakteri *Salmonella sp.*

DAFTAR PUSTAKA

1. Purba IE, Wandra T, Nugrahini N, Nawawi S. Program Pengendalian Demam Tifoid di Indonesia : tantangan dan peluang. 2016:99-108.
2. Tumbelaka. *Tata Laksana Demam Tifoid Pada Anak. Pediatrics Update. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan. Ilmu Kesehatan Anak IDAI Jaya*; 2003.
3. WHO. *W.H.O. Typhoid.*; 2015.
4. Coyne MS. *Soil Microbiology: An Exploratory Approach.* Delmar; 1999.
5. Olsen SJ, Pruckler J, Bibb W, et al. Evaluation of Rapid Diagnostic Tests for Typhoid Fever. 2004;42(5):1885-1889.
6. Pastoor R, Hatta M, Abdoel TH, Smits HL. Simple, rapid, and affordable point-of-care test for the serodiagnosis of typhoid fever. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61(2):129-134.
7. Nasronudin. *Penyakit Infeksi Di Indonesia Solusi Kini & Mendatang.* Surabaya : Airlangga: University Press: Indonesia; 2007.
8. Sudoyo AW. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Indonesia : Jakarta: Interna Publishing; 2009.
9. Abbas A k., Lichtman AH, Pillai S. *Imunologi Dasar Fungsi Dan Kelainan Sistem Immun.* Edisi Indo. (Handono Kalim, Prof, DR, dr D-K, ed.). Singapore: Elsevier (Singapore) Pte td; 2014.
10. Abbas AK, Lichtman AH and PJ. *Celluler and Molecular Immunology.* 8th Editio. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2014.
11. Akira Shizuo. A Toll-Like Receptor Recognized Bacteri. *Nature.* 2000;408:740-745.
12. Gay NJ, Gangloff M, Weber ANR. Toll-like receptors as molecular switches. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(9):693-698.
13. Ulupi N. Salmonella enteritidis menggunakan Gen Tlr4 sebagai penciri genetik. 2014.