

## MIKROBIOLOGI KEDOKTERAN

Mikroorganisme merupakan makhluk hidup yang berukuran sangat kecil yaitu dalam skala *micrometer* atau *micron* ( $\mu$ ) atau sepersejuta meter dan tidak dapat dilihat dengan mata telanjang. Dalam percakapan sehari-hari atau untuk kepentingan praktis mikroorganisme sering disebut sebagai mikroba atau kuman. Untuk mempelajarinya diperlukan cara tertentu yaitu observasi mikroskopik dan biakan atau *pure culture*. Termasuk dalam golongan mikroorganisme adalah bakteri (*eubacteria, archaeobacteria*), fungi (*yeasts, molds*), protozoa, *microscopic algae* dan virus serta beberapa macam cacing (*helminths*). Ilmu yang mempelajari mikroorganisme disebut mikrobiologi. Ilmu mikrobiologi kedokteran mempelajari mikroorganisme sebagai penyebab penyakit infeksi, cara mendiagnosis, pengobatan, pencegahan dan pengendalian infeksi.

Semua mikroorganisme adalah sel kecuali virus. Teori tentang sel menyebutkan bahwa makhluk hidup dapat berupa organisme sel tunggal atau organisme yang tersusun atas berbagai sel (multisel). Sel merupakan unit kompleks dari suatu sistem kehidupan. Semua makhluk hidup yang ada berasal dari replikasi atau transformasi dari sel yang ada sebelumnya. Sel adalah struktur yang dibatasi suatu membran, bermetabolisme secara aktif dan mengandung materi hereditas.

Teori bahwa mikroorganisme dapat menyebabkan penyakit atau *Germ theory of disease* yang digagas oleh Louis Pasteur merupakan alasan yang sangat kuat mengapa semua dokter dan tenaga kesehatan harus mengetahui ilmu mikrobiologi. Anton van Leeuwenhoek (1670-an) adalah *first microbiologist* yang pertama kali mengamati mikroorganisme menggunakan mikroskop sederhana. Louis Pasteur (1860-an) berhasil membuktikan adanya mikroorganisme penyebab kontaminasi dengan percobaan *anti-spontaneous generation*. Pasteur memegang peran utama dalam penemuan dan pengembangan vaksin seperti vaksin rabies. Selain itu, ia juga menemukan metode fermentasi dan *aseptic technique* untuk menghindari kontaminasi mikroba pada saat operasi. Metode pencegahan

kontaminasi mikroba pada makanan/minuman cair (susu, anggur, bir) dengan cara pemanasan disebut Pasteurisasi. Ignaz Semmelweis (1840-an) adalah dokter yang mengajarkan tentang *hand washing* yang terbukti sangat efektif dalam mencegah kontaminasi atau penularan penyakit. Joseph Lister (1860-an) adalah orang pertama yang memproduksi dan menggunakan antiseptik. Robert Koch (1870-an) menyusun *Koch's Postulates* yang menyatakan tahapan bagaimana suatu mikroba menyebabkan penyakit tertentu. Postulat tersebut berisi 4 butir pernyataan yang mampu menjawab secara empiris kebenaran *Germ theory of disease*. Postulat tersebut berbunyi: Mikroorganisme tertentu ada (dapat diisolasi) pada setiap kasus penyakit infeksi, mikroorganisme tersebut dapat dibiakan dalam biakan murni di luar inang (*in vitro*), jika mikroorganisme tersebut di-inokulasi pada inang yang rentan (*susceptible host*) akan menyebabkan penyakit infeksi yang sama dengan penyakit infeksi yang terjadi pada inang asal mikroorganisme tersebut diisolasi, mikroorganisme dari inang yang rentan tersebut dapat diisolasi kembali dalam biakan murni. Koch juga menemukan beberapa bakteri: *Bacillus anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis* dan *Vibrio cholera*. Koch juga mengembangkan media untuk membiakan bakteri. Dmitri Iwanowski (1890-an) adalah penemu virus pertama yaitu *tobacco mosaic virus*. Alexander Fleming (1920-an) adalah penemu *penicillin (first antibiotic)*. Fleming menemukan jamur yang bersifat antibakteri pada cawan petriya secara tidak sengaja. Jamur itu memproduksi penisilin yang ternyata merupakan suatu antibiotik. Karena keterbatasan produksi maka penggunaan penisilin baru meluas pada tahun 1940-an.

Berdasarkan uraian di atas, menjadi jelas bahwa mikroorganisme merupakan komponen penting pada bidang kedokteran/kesehatan. Oleh karena itu mutlak setiap insan yang berkecimpung dalam dunia kedokteran/kesehatan untuk mempelajari dan mengetahui mikrobiologi yaitu cabang ilmu yang membahas seluk-beluk jasad renik atau mikroorganisme.

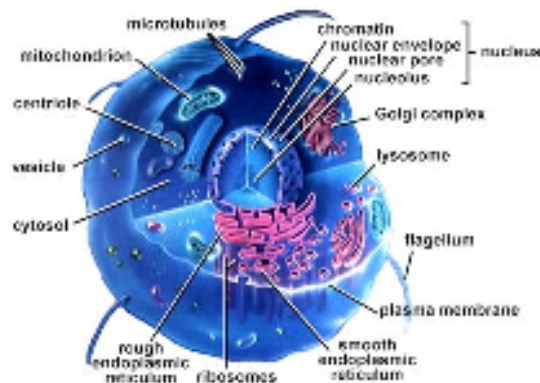
## **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Apa definisi mikrobiologi?
2. Apa manfaat mikrobiologi bagi dunia kesehatan?
3. Kajian apa saja yang dibahas pada mikrobiologi?
4. Sebutkan macam-macam organisme dan ciri khasnya!
5. Apa yang dimaksud infeksi dan penyakit infeksi?
6. Apa yang dimaksud imunitas?
7. Bagaimana teori infeksi menurut Postulat Koch?
8. Apa peran mikroskop dalam mikrobiologi?
9. Sebutkan prinsip-prinsip pengobatan penyakit infeksi!
10. Apakah penyakit infeksi bersifat menular? Jika ya, mengapa?

## PROKARIOT DAN EUKARIOT

Sel prokariot berbeda dengan sel eukariot dalam hal tidak ada pembagian ruang (inti dan sitoplasma) – tidak memiliki membran inti, mitokondria, retikulum endoplasma, Golgi, fagosom dan lisosom. Prokariot memiliki kromosom tunggal sirkuler yang terikat pada tempat khusus di membran yang disebut mesosom. Ribosom prokariot 70S (subunit 30S dan 50S/Svedberg) sedangkan ribosom eukariot 80S (60S dan 40S). Ribosom 30S memiliki 16S RNA sedangkan ribosom 50S memiliki 23S dan 5S RNA. Membran bakteri umumnya tidak memiliki sterol (seperti kolesterol).

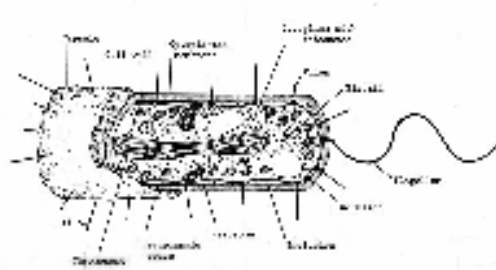


Gambar 1. Skema sel eukariot

Prokariot adalah organisme unisel yang relatif simpel bila dibanding sel eukariot. Seluruh fungsi seluler dikemas dalam satu unit dengan lima komponen esensial yaitu : genom (DNA), ribosom, membran sel, dinding sel dan lapisan permukaan (*surface layer*). Semua reaksi enzimatik atau aktivitas metabolisme apapun dan keragaman spesies berhubungan dengan makromolekul penyusun kelima komponen tsb seperti DNA, RNA, fosfolipid, protein dan polisakarida.

Pada awalnya bakteri hanya dianggap sebagai *bags of enzymes* tanpa struktur seluler apapun, tetapi setelah ditemukan mikroskop elektron pada tahun 1950-an dapat dilihat dengan jelas bahwa bakteri adalah sel tanpa membran inti

dengan arsitektur berupa: *appendages* yang melakat pada permukaan sel seperti flagela dan pili (*fimbriae*), *cell envelope* yang terdiri dari kapsul, dinding sel dan membran plasma/sel dan regio sitoplasma yang berisi genom (DNA) dan ribosom serta berbagai benda inklusi.



Gambar 2. Skema sel bakteri (prokariot).

### Ukuran, Bentuk dan Susunan Sel Bakteri

Bakteri berukuran antara 0.1 - 600  $\mu\text{m}$  mulai dari seukuran virus terbesar (seukuran *poxviruses*) misalnya *Mycoplasma* yang berdiameter 100-200 nm dan mencapai sel tunggal yang mampu dilihat dengan mata telanjang misalnya bakteri *Epulopiscium fishelsoni* 80  $\mu\text{m}$  (sedikit lebih kecil dari titik/huruf tebal pada printer). Ukuran rata-rata bakteri sebesar *Escherichia coli* yaitu 1 - 1.5 x 2.0 - 6.0  $\mu\text{m}$ . Bakteri juga memiliki beragam bentuk yaitu:

Kokus (*coccus*)

1. *Cocci* (jika tunggal disebut *coccus*) berbentuk sferis misalnya *Chlamydia trachomatis*
2. *Diplococci* yaitu *cocci* yang tetap berpasangan setelah membelah misalnya *Neisseria gonorrhoeae*
3. *Streptococci* yaitu *cocci* yang gagal memisah setelah pembelahan tetapi tetap membentuk rangkaian (rantai) misalnya *Streptococcus spp*
4. Tetrad yaitu *cocci* yang gagal memisah setelah pembelahan, membentuk grup dalam bentuk empat persegi misalnya *Micrococcus luteus*

5. *Sarcinae* yaitu *cocci* yang gagal memisah setelah pembelahan tetapi membentuk grup dalam bentuk delapan persegi misalnya *Sarcina spp.*
6. *Staphylococci* yaitu *cocci* yang gagal memisah setelah pembelahan, membentuk rangkaian seperti buah anggur yaitu *Staphylococcus aureus*

Tabel 1. Ringkasan Struktur dan Fungsi Bakteri

Struktur	Fungsi
Flagela	Gerak
<i>Sex pilus</i>	Mediator transfer DNA selama konjugasi
<i>Common pili/ fimbriae</i>	Perlekatan, proteksi thd fagosit (engulfment)
Kapsul termasuk <i>slime layers</i> dan <i>glycocalyx</i>	Perlekatan, proteksi terhadap fagosit, cadangan makanan, proteksi terhadap kekeringan
Dinding Sel Gram-positif	Mencegah <i>protoplast</i> mengalami lisis osmotik, menjaga kekakuan dan bentuk sel
Dinding Sel Gram-negatif	Peptidoglikan mencegah <i>protoplast</i> mengalami lisis osmotik, menjaga kekakuan dan bentuk sel, <i>outer membrane</i> adalah <i>permeability barrier</i> , LPS dan berbagai protein dengan beragam fungsi
Membran plasma	<i>Permeability barrier</i> , transpor larutan, membentuk energi, lokasi sejumlah sistem enzimatik
Ribosom	Lokasi translasi (sintesa protein)
Inklusi	Cadangan makanan, kadang memiliki fungsi khusus
Kromosom	Materi genetik sel
Plasmid	Materi genetik ekstrakromosomal

#### Basilus (*bacillus*)

1. *Bacilli* (jika tunggal disebut *bacillus*) yaitu berbentuk batang/silinder dengan variasi bentuk seperti *rod*, *tapered rod*, *staff*, *cigar*, *oval* dan *curved*. Contoh-contoh bakteri basilus: *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Vibrio cholerae* (*curved rod*)
2. *Diplobacilli* (*paired rods*) yaitu *bacilli* yang tetap berpasangan setelah membelah

3. *Streptobacilli* yaitu *bacilli* yang gagal memisah setelah pembelahan membentuk rangkaian sel misalnya *Bacillus megaterium*
4. *Coccobacilli* sebenarnya masih membingungkan (*ambiguous designation*) sebab basil ini pendek dan lebih mirip cocci misalnya *Bordetella pertussis*.

Termasuk dalam kelompok bakteri bentuk lainnya misalnya *Corkscrews-helical* seperti *Helicobacter pylori* dan *Treponema pallidum*. Istilah monomorfik berarti bakteri tersebut memiliki bentuk sama pada keadaan fisiologis dan lingkungan yang sama sedangkan pleomorfik (*polymorphic, pleiomorphic*) berarti bakteri menunjukkan bentuk beragam pada kondisi fisiologis dan lingkungan yang sama bahkan dalam satu kultur yang sama misalnya *Corynebacterium diphtheriae*.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Apa perbedaan pokok eukariota dengan prokariota?
2. Gambarkan secara skematis sel eukariot?
3. Gambarkan secara skematis sel prokariot?
4. Apa yang dimaksud klasifikasi bakteri Gram (+) dan Gram (-)?
5. Sebutkan 3 morfologi utama bakteri!
6. Koloni bakteri berguna untuk identifikasi, maksudnya?
7. Sebutkan ciri genom bakteri!
8. Apa perbedaan bakteri dalam bentuk vegetatif dengan bentuk spora?
9. Apa kegunaan flagel dan kapsul!
10. Apa beda common pilli dan sex pillus!

## IDENTIFIKASI BAKTERI

Kriteria yang digunakan untuk mengidentifikasi bakteri secara mikroskopis didasarkan pada bentuk, ukuran, kelompok, reaksi pengecatan Gram dan motilitas. Observasi mikroskopik dikombinasi dengan data *natural environment* sangat penting untuk mengidentifikasi bakteri. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* merupakan buku panduan untuk mengidentifikasi bakteri berdasarkan karakter mikroskopik dan fisiologik. Identifikasi dengan tes biokimia digunakan untuk membedakan genus dari famili dan spesies dari genus. Galur (*strain*) dalam *single species* dibedakan dengan cara genetik atau imunologik.

Seseorang yang dicurigai terinfeksi bakteri dapat diambil spesimen untuk dibiakan dan disolasi serta diidentifikasi berdasarkan prinsip taksonomi. Tes harus mudah dilakukan, biaya rendah dan hasilnya cepat. Metode klasik diagnostik didasarkan atas ciri morfologi dan metabolisme sedangkan saat ini telah lazim digunakan teknik biologi molekuler. Taksonomi modern merupakan metode yang kompleks mencakup analisa molekuler dan kimiawi.

Taksonomi bakteri meliputi *Family*: Kelompok yang berkerabat pada tingkat genus. *Genus*: kelompok yang berkerabat pada tingkat spesies. *Species*: kelompok yang berkerabat pada tingkat *strain*. *Type*: suatu kelompok (*set*) strain dalam satu spesies misalnya *biotypes*, *serotypes*. *Strain*: satu galur atau satu isolat yang diperoleh dari biakan spesies. Penamaan yang lazim adalah binomial yaitu genus diawali huruf besar dan spesies dengan huruf kecil, ditulis digarisbawahi atau dimiringkan misalnya *Streptococcus pyogenes* atau disingkat *S. pyogenes*.

### Tahap-tahap Isolasi dan Identifikasi

Sampel berupa cairan seperti darah, urin dan cairan serebrospinal dimasukkan dalam cawan biakan dan koloni akan tampak dalam beberapa hari. Tiap koloni mengandung jutaan sel. Koloni diamati ukuran, tekstur, warna dan jika tumbuh dalam agar darah diamati ada tidaknya hemolisis merupakan langkah awal paling penting dalam identifikasi. Apakah organisme membutuhkan oksigen



untuk tumbuh merupakan ciri penting lain untuk membedakan. Koloni diwarnai dengan pengecatan Gram dan diamati dibawah mikroskop. Bakteri diidentifikasi hingga tingkat spesies (*speciated*) menggunakan koloni tersebut. Sering membutuhkan waktu lebih dari 24 jam. Langkah-langkah pewarnaan Gram:

- Koloni dikeringkan dan diletakkan di atas gelas obyektif
- Diwarnai dengan *crystal violet*.
- Fiksasi dengan iodine akan menstabilkan *crystal violet staining*. Bakteri akan menyisakan warna merah (*purple*) atau biru.
- Ekstraksi dengan alkohol atau pelarut lainnya. Bakteri akan kehilangan warna (Gram negatif) atau tidak (Gram positif).
- *Counterstaining* dengan safranin. Gram positif akan tetap terwarnai dengan *crystal violet* dan berwarna *purple* sedangkan Gram negatif akan terwarnai *pink*/biru.

Pada waktu pengamatan dengan mikroskop kita harus bertanya:

- Apakah ini Gram positif atau negatif?
- Bagaimana morfologinya (*rod, coccus, spiral, pleomorphic* dsb)?
- Apakah susunan sel tunggal, berantai, berpasangan dsb?
- Sebesar apa selnya?

Selain pengecatan Gram juga dikenal pengecatan umum lainnya yaitu untuk mewarnai spora dan kapsul. Koloni lain dari isolat yang sama diamati reaksi biokimianya misalnya apakah memfermentasi gula atau laktosa. Cara lainnya adalah identifikasi serologis dan molekuler. Pada beberapa tahun ini sekuensing 16S ribosomal RNA (16S rRNA) menjadi "*gold standard*" dalam taksonomi. Molekul ini memiliki panjang sekitar 1600 bp (*base pairs*). Sekuen 16S rRNA bakteri yang berdekatan spesiesnya akan identik. Beberapa patogen seperti penyebab tuberkulosis, *Lyme disease* dan *syphilis* tidak dapat diisolasi atau sangat buruk tumbuhnya. Deteksi langsung merupakan cara terpilih. Cara yang paling sederhana misalnya deteksi antigen atau sekuensing.

## Nutrisi dan Pertumbuhan Bakteri

Pertumbuhan bakteri membutuhkan sumber energi, karbon organik misalnya gula dan asam lemak dan ion metal misalnya besi, temperatur optimal, pH dan oksigen (kecuali anaerob). Aerob obligat mutlak memerlukan oksigen untuk dapat tumbuh, kuman tidak dapat melakukan fermentasi sedangkan anaerob obligat tidak dapat melakukan fosforilasi oksidasi-kuman akan mati oleh oksigen karena tidak memiliki enzim tertentu misalnya katalase. *Aerotolerant anaerobes* adalah kelompok bakteri yang berespirasi secara anaerob tetapi tetap dapat hidup (*survive*) pada lingkungan yang terdapat oksigen. *Facultative anaerobe* dapat melakukan fermentasi dan respirasi aerobik. Bila terdapat oksigen maka respirasi anaerobik dihentikan-kuman berespirasi secara aerobik. *Microaerophilic* bacteria tumbuh baik pada lingkungan dengan konsentrasi oksigen rendah-kuman akan mati bila terpapar lingkungan dengan konsentrasi oksigen tinggi.

Setiap organisme harus mampu menemukan substansi dari lingkungannya untuk sumber energi dan biosintesis. Substansi kimiawi ini disebut nutrien. Di laboratorium bakteri ditumbuhkan dalam media yang telah dirancang nutriennya. Bakteri dapat tumbuh pada temperatur yang bervariasi mulai dari hampir beku sampai pada keadaan air mendidih. Bakteri yang tumbuh baik dalam rentang diantara keduanya disebut mesofil-dimana kuman patogen dan oportunistik termasuk di dalamnya. Sedangkan yang tumbuh dalam suhu rendah disebut *psychrophile* dan yang tumbuh dalam suhu tinggi disebut *thermophile*. Mayoritas bakteri tumbuh dengan baik pada pH netral sedangkan sebagian lagi dapat tumbuh dalam media asam atau basa.

Elemen mendasar yang dibutuhkan bakteri adalah C, H, O, N, S, P, K, Mg, Fe, Ca, Mn dan unsur hara. Unsur-unsur tersebut ditemukan di air, ion anorganik, molekul kecil dan makromolekul. Unsur hara adalah ion metal yang dibutuhkan sel tertentu dalam jumlah sedikit dan jika bakteri ditanam dalam media biakan maka unsur ini tidak perlu ditambahkan ke dalamnya. Fungsi unsur hara adalah sebagai kofaktor bagi reaksi enzimatik. Termasuk unsur hara adalah Mn, Co, Zn,

Cu, and Mo. Baik di alam maupun pada media biakan, bakteri memerlukan sumber energi untuk tumbuh, sumber karbon dan nutrisi lainnya serta kondisi fisik yang mendukung seperti konsentrasi O<sub>2</sub>, temperatur dan pH. Bakteri memiliki pola pertumbuhan yang spesifik untuk tiap spesies misalnya bakteri fototrof menggunakan cahaya sebagai sumber energi, anaerob tidak memerlukan oksigen, termofil tumbuh pada temperatur tinggi. Organisme yang menggunakan cahaya (*radiant energy*) disebut fototrop. Organisme yang mengurai senyawa organik membentuk karbon disebut heterotrop atau kemo(hetero)trop. Organisme yang mengurai senyawa anorganik disebut litotrop. Karbon yang dibutuhkan suatu organisme harus berupa karbon organik atau CO<sub>2</sub>. Organisme yang menggunakan karbon organik disebut heterotrop sedangkan yang menggunakan CO<sub>2</sub> sebagai satu-satunya sumber karbon disebut autotrop.

Komposisi kimiawi media yang jelas diketahui disebut *chemically-defined medium* sedangkan media yang komposisi kimianya belum diketahui secara pasti disebut *complex (undefined) medium* seperti darah, susu. *Defined medium* adalah minimal medium yang benar-benar diperlukan untuk pertumbuhan bakteri termasuk *growth factor*. Media kompleks digunakan untuk menumbuhkan bakteri yang belum diketahui atau bakteri yang membutuhkan nutrisi yang kompleks. Hampir semua bakteri patogen membutuhkan media kompleks sebagai adaptasi dari kemampuan berbiak pada jaringan. Selain berdasarkan bentuk dan komposisi, juga dikenal media selektif yaitu media yang diberi tambahan suatu zat untuk menghambat suatu bakteri dan meningkatkan pertumbuhan bakteri yang diinginkan. Keadaan selektif ini dapat berupa kondisi fisik media, pH dan temperatur. Media diferensial adalah media yang digunakan untuk membedakan jenis bakteri berdasarkan pola pertumbuhannya.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Tuliskan dengan benar 3 spesies bakteri berdasarkan binomial nomenklatur!
2. Zat utama apa yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri?
3. Apa beda genus, spesies dan strain?
4. Apa yang dimaksud bakteri aerob dan bakteri anaerob?
5. Bakteri yang tumbuh dalam suhu ekstrem disebut.....
6. Pembelahan bakteri berlangsung dengan cara ....dalam waktu sekitar.....
7. Identifikasi bakteri hingga tingkat strain dapat menggunakan.....
8. Sebutkan langkah-langkah umum identifikasi bakteri!
9. Sebutkan jenis-jenis mediadan kegunaannya!
10. Apa kelemahan identifikasi bakteri berdasarkan asam nukleat (DNA atau RNA)?

## FLORA NORMAL

Pada organ orang sehat seperti darah, otak dan otot tidak ditemukan bakteri. Sebaliknya pada kulit dan mukosa orang sehat tersebut dihuni oleh bakteri yang disebut flora normal yang jenisnya mencapai lebih dari 200 spesies. Flora normal muncul sesaat setelah lahir dan terus menetap hingga meninggal. Terdapat sekitar  $10^{14}$  bakteri flora normal pada  $10^{13}$  sel tubuh manusia, ini berarti tiap sel rata-rata ditumpangi sekitar 10 bakteri. Flora normal tersebar di seluruh permukaan tubuh manusia baik permukaan luar (kulit) maupun permukaan dalam (mukosa). Interaksi molekuler antara flora normal dengan epitel atau mukosa sesuai dengan kaidah interaksi antara ligan (antigen kuman) dan reseptor pada permukaan sel inang.

Flora normal sangat penting bagi kehidupan manusia karena dapat berperan membantu melindungi tubuh dari infeksi bakteri patogen dengan cara berkompetisi dalam memperebutkan nutrisi dan ruang hidup, membantu membuat vitamin K dalam usus besar dan merangsang pembentukan sistem imunitas tubuh. Bahkan dalam suatu penelitian disebutkan bahwa flora normal membantu terbentuknya mukosa usus yang normal. Pada penelitian ini diamati hewan yang sejak lahir disterilkan dari bakteri apapun (*germ-free animal*) ternyata lapisan mukosa usus halus tidak berkembang dan hewan ini mati karena atoni usus, sementara hewan kontrol yang tumbuh biasa (dihuni flora normal) memiliki anatomi usus yang normal. Selain menguntungkan, flora normal dapat juga membahayakan karena dapat menimbulkan infeksi misalnya pada keadaan imunitas seseorang yang demikian lemah. Faktor-faktor yang mempengaruhi densitas dan penyebaran flora normal adalah kondisi lokal seperti pH, temperatur, redoks potential, oksigen, air, level nutrisi serta faktor lainnya seperti peristalsis usus, saliva, sekresi lisozim dan imunoglobulin. Flora normal tersebar secara spesifik sesuai kondisi lokal bagian tubuh (*tropisme*). Kulit dihuni oleh Gram positif seperti *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Diphtheroid.*, *S. epidermidis* merupakan 90% flora normal kulit. Flora normal mulut dan faring terutama *Neisseria*, *Bordetella*, *Corynebacterium* dan *Streptococcus spp.*

Saluran nafas bawah seperti alveolus adalah steril. Jika kuman mencapai tempat ini akan dihadang oleh pertahanan tubuh seperti *alveolar macrophage*. Di lambung flora normal bersifat transien dengan konsentrasi sangat rendah ( $0 - 10^3/g$ ) karena pengaruh asam. *Helicobacter pylori* merupakan kuman yang potensial mengakibatkan ulkus. Pada keadaan normal di duodenum terdapat sedikit flora normal ( $10^3 - 10^6/g$ ), ileum dihuni sekitar  $10^6-10^8/g$  flora normal. Di usus besar terdapat flora normal terutama bakteri anaerob dengan densitas sangat padat ( $10^9 - 10^{11}/g$ ). Flora normal di kolon ini berperan dalam mengkonversi asam empedu dan sintesa vitamin K serta produksi amonia. Flora normal urogenital dipengaruhi faktor usia, pH dan level hormon. Ketidakseimbangan atau gangguan flora normal ditempat ini sering mengakibatkan *transient organisms* seperti *Candida spp* menginfeksi dan menyebabkan vaginitis. Uretra distal juga dihuni flora normal yang mengkontaminasi urin. Mukosa konjungtiva sangat jarang atau sering tidak dihuni flora normal.

Beberapa alasan yang menerangkan mengapa flora normal berada pada jaringan/organ tertentu (tropisme):

1. Flora normal secara alami memiliki *tissue tropism* yaitu lebih menyukai menghuni suatu jaringan dan tidak pada jaringan lainnya. Diduga tropisme ini disebabkan karena kemampuan inang menyediakan nutrisi esensial bagi pertumbuhan bakteri yang bersangkutan.
2. Terdapat kecocokan antara reseptor pada jaringan tersebut dengan ligan (komponen dinding sel) bakteri flora normal.
3. Kemampuan flora normal membentuk biofilm yaitu suatu kemampuan bakteri hidup berkelompok dan saling bekerjasama dalam merespon lingkungannya.
4. Contoh tropisme adalah *C. diphtheria* (tenggorok), *Streptococcus mutans* (email gigi), *Streptococcus salivarius* (lidah), *S. aureus* (nasal) dan *S. epidermidis* (kulit).

Secara ringkas dapat dikatakan bahwa flora normal berperan dalam:

1. Membantu sintesa vitamin K di usus besar, vitamin B12, bakteri asam laktat mampu membuat vitamin B
2. Mencegah kolonisasi kuman patogen, contoh pada keadaan tidak ada flora normal infeksi *Salmonella* terjadi pada dosis infeksi  $10^1$  sel bakteri/mL, sedangkan pada keadaan adanya flora normal dibutuhkan dosis infeksi sebesar  $10^6$  sel/mL.
3. Menjadi antagonis bagi kuman lainnya terutama kuman patogen
4. Merangsang pertumbuhan jaringan tertentu misalnya jaringan limfatik *Peyer's patches* di usus
5. Merangsang terbentuknya antibodi yang bersifat *cross-reactive antibodies*

Tabel 2. Distribusi Flora Normal

Konjungtiva	jumlahnya lebih sedikit dibanding di kulit berupa <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp
Rongga nasal	mencapai $10^5$ per ml sekret berupa <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> spp
Nasofaring	mencapai $10^6$ per ml sekret berisi <i>alpha-haemolytic Streptococcus</i> , <i>Branhamella</i> spp, <i>Neisseria</i> spp, <i>Haemophilus</i> spp, <i>S. aureus</i> .
Mulut	mencapai $10^9$ per ml saliva berisi: <i>alpha-haemolytic Streptococcus</i> , <i>Branhamella</i> spp, <i>Neisseria</i> spp, <i>Haemophilus</i> spp <i>anaerobic sites: Bacteroides</i> spp, <i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Veillonella</i> spp, <i>Actinomyces</i> spp
Kolon	mencapai $10^9$ per gram tinja berisi <i>Bacteroides</i> spp, <i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>coliforms</i> .
Vagina	mencapai $10^7$ per ml sekret <i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Lactobacillus</i> spp

Beberapa hal penting yang perlu diketahui seputar flora normal adalah:

1. Flora normal merupakan kuman komensal yang bersimbiosis secara seimbang dengan manusia. Pada keadaan gangguan keseimbangan misalnya menggunakan bahan kimia yang menyebabkan kematian flora normal pada vagina akan terjadi infeksi oleh kuman patogen atau patogen oportunistik dan mengakibatkan vaginitis.

2. Flora normal bersifat dinamis tidak statis artinya berada dalam komposisi tertentu pada kulit atau mukosa, tetapi dipengaruhi lingkungan lokal sehingga jumlahnya terkadang banyak dan terkadang menyusut
3. Dapat terpengaruh pada pemberian antibiotik. Antibiotik yang diberikan untuk mengobati infeksi juga berpengaruh terhadap flora normal, misalnya *S. epidermidis* yang menjadi resisten terhadap penisilin karena pada infeksi kulit sering diberikan antibiotik penisilin
4. Bagi kalangan mikrobiologi klinis penting untuk menentukan apakah suatu kultur positif memang benar merupakan kuman patogen atau karena kontaminasi oleh flora normal
5. Pengetahuan tentang distribusi flora normal penting untuk memperkirakan fokal infeksi yang ditimbulkannya misalnya sepsis karena *E. coli* pada kasus peritonitis

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan keuntungan dan kerugian flora normal bagi manusia!
2. Mengapa flora normal penting?
3. Apa hubungan flora normal dengan imunitas?
4. Apa hubungan flora normal dengan pencernaan?
5. Apa hubungan flora normal dengan pertumbuhan usus?
6. Mengapa ada tropisme?
7. Apa bahaya pemberian antibiotik sembarangan terhadap flora normal?
8. Sebutkan contoh flora normal utama di kulit dan di usus!
9. Diagnosis penyebab infeksi seringkali dikacaukan oleh flora normal, mengapa?
10. Hubungan manusia dan flora normal adalah simbiosis....



## GENETIKA BAKTERI

### Pendahuluan

Bakteri merupakan organisme yang relatif sederhana dan mudah dimanipulasi di laboratorium. Oleh sebab itu banyak metode dalam biologi molekuler dan DNA rekombinan menggunakan bakteri sebagai model dengan tujuan tidak hanya untuk mengetahui mekanisme molekuler pada bakteri tersebut tetapi juga sebagai model untuk memahami fungsi suatu sel organisme yang lebih kompleks. Bakteri begitu penting bagi kehidupan di alam ini karena mereka memainkan peran penting dalam ekologi. Bakteri adalah satu-satunya organisme yang dapat memfiksasi nitrogen bebas sehingga terjadi siklus nitrogen yang sangat penting pada makhluk hidup terutama dalam pembentukan protein dan asam nukleat.

Genetika secara sederhana dapat didefinisikan sebagai manipulasi DNA untuk mempelajari fungsi selular dan organisme. Pendekatan genetika dapat dilakukan dengan dua cara yaitu genetika klasik yang mempelajari gen berdasarkan fakta fenotip dan genetika molekuler yang mempelajari molekul materi genetik secara langsung. Secara prinsip analisa genetik pada bakteri tidak berbeda dengan organisme yang lebih tinggi. Beberapa perbedaan yang ada antara bakteri dan organisme eukariota adalah genom bakteri haploid dan bukan diploid, *generation time* pendek, reproduksinya aseksual, dapat ditumbuhkan dalam *agar plate* dan adanya bakteriofaga sebagai patogen bagi bakteri.

Secara fisik, materi yang dibicarakan dalam ilmu genetik adalah asam nukleat baik *deoxyribose nucleic acid* (DNA) maupun *ribose nucleic acid* (RNA). Adanya materi genetik pada suatu organisme, pertama kali dibuktikan pada tahun 40-an pada ujicoba menggunakan bakteri. Namun baru pada pertengahan tahun 50-an Watson dan Crick menemukan struktur DNA. DNA merupakan struktur *double helix* dimana tulang punggungnya adalah gula dan fosfat dan pada bagian dalam terdapat basa nitrogen. Basa ini menjadikan untaian DNA ini berpasangan dengan arah berlawanan (anti parallel) yaitu ujung 5' berpasangan dengan ujung 3' dan sebaliknya. Terdapat dua macam basa nitrogen yaitu purin (Guanin/G dan

adenin/A) dan pirimidin (timin/T dan sitosin/C). Basa tersebut memiliki pasangan yang tetap yaitu A dengan T dan G dengan C. Struktur DNA sedikit berbeda dengan struktur RNA. Pada RNA tidak terdapat basa T melainkan U (urasil) dan gulanya berupa ribose dan bukan deoksi ribose. DNA bakteri berbentuk *supercoil*, terdapat dalam sitoplasma, ditempat yang disebut nukleoid dan terorganisasi dalam 1 kromosom. Selain DNA kromosom, kuman juga memiliki sejumlah kecil DNA sirkuler yang disebut plasmid.

### **Replikasi, Transkripsi, Translasi dan Regulasi**

Replikasi dapat diartikan sebagai pembuatan untai DNA baru. Replikasi DNA bakteri berlangsung secara semikonservatif yaitu masing-masing untai DNA berfungsi sebagai *template* (cetakan). Sintesa untai baru ini menggunakan bahan baku berupa deoksiribonukleat (dNTPs) yaitu dATP, dGTP, dCTP dan dTTP. Bahan baku ini dirangkaikan oleh enzim DNA polimerase dan dibantu oleh protein lain yaitu DNA *polymerase accessory proteins*. DNA polimerase memulai sintesa untai baru DNA dengan adanya 3' OH group yang disebut *primer*. Bakteri menggunakan seuntai pendek RNA sebagai *primer*. Replikasi berjalan dalam dua arah tetapi selalu dari arah 5' ke 3'. Satu fragmen akan terbentuk secara utuh sedangkan fragmen lainnya terputus putus dan kemudian disambungkan oleh enzim ligase. Fragmen putus-putus ini disebut *Okazaki fragment*.

Transkripsi adalah proses sintesa molekul mRNA dimana molekul ini kemudian akan berfungsi sebagai pesan untuk sintesa protein (translasi). Pada transkripsi, hanya salah satu untai DNA yang berfungsi sebagai *template*, dan tidak membutuhkan *primer*. Enzim yang berfungsi merangkaikan molekul RNA adalah RNA polimerase. Sintesa mRNA ini terjadi secara selektif sesuai kebutuhan bakteri tersebut. Oleh sebab itu RNA polimerase harus dengan tepat dari mana ia harus memulai transkripsi. Bagian DNA sebagai *start point* proses transkripsi disebut *promoter*. Enzim RNA polimerase akan bergerak dari *start point* hingga terbentuk rantai mRNA dengan panjang tertentu. Transkripsi akan diakhiri dengan adanya tanda *transcription termination*.

Translasi protein terjadi dengan bantuan ribosom. Tiap tiga kode (*codon*) pada mRNA diterjemahkan sebagai satu asam amino. Translasi dimulai dari kodon yang disebut *reading frame of translation*. Kodon inisiator umumnya AUG atau GUG dan jarang CUG, UUG dan AUU. Sebelum translasi dimulai, satu asam amino spesifik melekat pada tRNA yang mengandung *anticodon* melalui *cognate aminoacyl-tRNA synthetase*. Tiap enzim secara spesifik akan mengenali hanya satu tRNA. Kemudian terjadi pemanjangan rantai peptida dengan bantuan *translation elongation factor Tu* (EF-Tu). Selama translasi, ribosom bergerak sepanjang mRNA pada arah 5' ke 3'. Translasi akan berakhir setelah bertemu kodon terminator yaitu UAA, UAG dan UGA.

Regulasi ekspresi gen pada bakteri disebut operon, yaitu beberapa gen yang terorganisasi dalam unit-unit ekspresi. Operon tersusun dari dua bagian yaitu gen pengontrol dan gen struktural. Gen pengontrol mengandung dua gen yaitu gen promotor dan gen operator. Gen struktural adalah gen yang bertranskripsi dan kemudian ditranslasi menjadi protein.

### **DNA Rekombinan dan Kloning**

DNA rekombinan adalah sebuah molekul DNA yang berasal dari ligasi potongan dua DNA yang berbeda. Rekombinasi ini dapat terbentuk dengan bantuan dua enzim yaitu *restriction endonuclease* dan ligase. Enzim *restriction endonuclease* atau enzim restriksi hanya diproduksi oleh bakteri, mampu memotong sekuen DNA pada tempat tertentu yang disebut palindrom. Potongan suatu DNA dapat disambungkan dengan potongan DNA lainnya dengan bantuan enzim ligase. Pembentukan DNA rekombinan ini dilakukan secara *in vitro* (di laboratorium).

Kloning merupakan proses untuk mendapatkan suatu turunan individu (organisme ) yang secara genetik bersifat identik. Kloning pada bakteri bertujuan untuk mendapatkan *clone* kuman yang identik secara genetik. Secara garis besar langkah-langkah yang dilakukan dalam mengkloning gen bakteri adalah:

1. Menentukan gen apa yang akan dikloning misalnya gen dari sel  $\beta$  pancreas yang menyandi hormon insulin.
2. Menentukan *vector* yang berfungsi sebagai *vehicle* gen yang akan disisipkan tersebut dalam suatu kuman. Vektor ini biasanya berupa plasmid.
3. Memotong gen penyandi insulin dan plasmid dengan enzim *restriction endonuclease* dan kemudian menyambungkannya dengan enzim ligase
4. Memasukkan DNA rekombinan yaitu plasmid yang telah berisi gen insulin ke dalam bakteri tertentu misalnya ke dalam *E.coli*
5. Membiakan *E.coli* tersebut dalam media selektif untuk menyeleksi bakteri mana yang berhasil membawa DNA rekombinan dan mana yang tidak. Seleksi atau *screening* kuman ini dapat dilakukan berdasarkan adanya determinan pada plasmid vektor misalnya karena plasmid tsb mengandung gen penyandi resistensi terhadap suatu antibiotik
6. Bakteri *E.coli* yang berisi DNA rekombinan ditanam ulang dalam media tertentu untuk melihat ekspresi dari DNA rekombinan tsb
7. Isolasi protein (insulin) dari bakteri *E. coli* yang berhasil mengekspresikan DNA rekombinan

Teknologi DNA rekombinan ini tidak hanya digunakan untuk menghasilkan suatu produk bioteknologi tetapi juga digunakan secara luas dalam bidang kedokteran terutama untuk memahami penyakit-penyakit genetik.

## **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Semua materi genetik sel apapun adalah....
2. Mengapa genom demikian penting?
3. Apa perbedaan DNA dan RNA?
4. Apa yang dimaksud dogma sentral?
5. Bagaimana replikasi genom bakteri terjadi?
6. Kode genetik berupa .....
7. Jelaskan struktur DNA!
8. Ekspresi gen bakteri melalui sistem operon, maksudnya?
9. DNA ekstrakromosom pada bakteri disebut.....apa gunanya?
10. Apa yang dimaksud genom dan gen?

## IMUNITAS TERHADAP INFEKSI MIKROORGANISME

Karakteristik penting pertahanan tubuh (imunitas) terhadap infeksi mikroorganisme adalah:

1. Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi mikroorganisme diperankan oleh imunitas alamiah dan imunitas adaptif. Sistem imunitas alamiah memberikan pertahanan lebih awal, sedangkan sistem imunitas adaptif memberikan respon selanjutnya yang lebih kuat.
2. Sistem imunitas memberikan respon yang spesifik sesuai mikroorganisme yang menginfeksi.
3. Daya tahan mikroorganisme (*survival*) ditentukan oleh kemampuan mikroorganisme tersebut menghindari atau melawan mekanisme imunitas.
4. Kerusakan jaringan pada penyakit infeksi disebabkan oleh respon imunitas tubuh terhadap mikroorganisme dan produknya.

Infeksi bakteri ekstraseluler adalah infeksi bakteri yang mampu berkembangbiak di luar sel, seperti pada sirkulasi, jaringan ikat, dan jaringan yang berongga. Di tempat ini, bakteri merangsang timbulnya inflamasi dan memproduksi toksin. Mekanisme utama imunitas alamiah terhadap infeksi bakteri ekstraseluler adalah aktivasi komplemen, fagositosis dan inflamasi. Imunitas adaptif berupa imunitas humoral merupakan respon imunitas protektif utama terhadap bakteri ekstraseluler yang berfungsi untuk mengeliminasi bakteri dan menetralkan toksin.

Di sisi lain, bakteri ekstraseluler mampu menghindari dari imunitas tubuh dengan cara antifagositik, penghambatan komplemen atau inaktivasi produk-produk dari komplemen. Bakteri berkapsul polisakarida resisten terhadap fagositosis dibanding yang tidak berkapsul. Kapsul dari bakteri Gram positif dan negatif mengandung residu asam sialat yang dapat menghambat aktivasi komplemen. Mekanisme utama yang digunakan bakteri untuk menghindari dari imunitas humoral adalah adanya variasi genetik pada antigen permukaan.

Ciri utama bakteri intraseluler adalah kemampuannya hidup dalam sel fagosit. Oleh karena itu eliminasi bakteri ini memerlukan imunitas khusus yang disebut *cell-mediated immunity*. Respon imunitas alamiah terhadap infeksi bakteri intraseluler adalah fagositosis dan sel *NK (natural killer)*. Respons imunitas adaptif terhadap infeksi bakteri intraseluler adalah *cell-mediated immunity*. Di sisi lain bakteri intraseluler mempunyai berbagai cara untuk melawan fagositosis

Infeksi jamur (mikosis) umumnya disebabkan oleh jamur yang terdapat dalam lingkungan. Sebagian jamur bersifat oportunistik karena menyebabkan penyakit pada individu dengan penurunan imunitas seperti pada pasien HIV-AIDS. Respon imun terhadap jamur sering dikombinasikan dengan respon terhadap bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Mediator utama dari imunitas alami melawan jamur adalah netrofil dan makrofag. Pasien dengan netropenia sangat mudah terserang infeksi jamur oportunistik. Imunitas yang diperantarai sel (*cell-mediated immunity*) merupakan mekanisme utama dari imunitas adaptif terhadap infeksi jamur. Sel limfosit T  $CD4^+$  dan  $CD8^+$  bekerjasama untuk menghilangkan infeksi jamur.

Virus merupakan mikroorganisme obligat intrasel yang bereplikasi didalam sel menggunakan asam nukleat dan mesin pembentuk protein dari inang. Virus menginfeksi berbagai sel melalui molekul permukaan sel yang normal sebagai reseptor untuk masuk kedalam sel. Setelah masuk kedalam sel, virus dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan penyakit. Replikasi virus menghambat pembentukan dan fungsi protein sel normal dan menyebabkan kerusakan dan kematian sel yang terinfeksi. Hal ini merupakan satu jenis dari efek sitopatik virus. Virus nonsitopatik dapat menyebabkan infeksi laten, selama DNA virus menetap pada sel inang dan menghasilkan protein yang mungkin dapat atau mungkin tidak mengubah fungsi sel. Respon alami dan respon adaptif terhadap virus ditujukan untuk mencegah infeksi dan mengeliminasi sel terinfeksi. Prinsip mekanisme imunitas alami terhadap virus adalah menghambat infeksi dengan interferon (IFN) tipe 1 dan penghancuran sel terinfeksi oleh sel NK. Imunitas adaptif terhadap infeksi virus diperantarai oleh antibodi yang dapat menghambat pengikatan virus dan masuknya virus kedalam sel inang, dan oleh sel limfosit T

*cytotoxic* (CTL), yang akan mengeliminasi infeksi dengan cara membunuh sel terinfeksi.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Imunitas tubuh terhadap infeksi pada tahap awal diperankan oleh.....
2. Sebutkan karakteristik imunitas alami!
3. Sebutkan karakteristik imunitas adaptif!
4. Mengapa imunitas mampu mengenal antigen secara spesifik?
5. Bagaimana bakteri ekstrasel menghindar dari imunitas?
6. Bagaimana bakteri intrasel menghindar dari imunitas?
7. Bagaimana respon imunitas terhadap infeksi jamur?
8. Bagaimana virus menghadapi imunitas?
9. Mengapa vaksin terhadap virus sulit dibuat?
10. Apa yang dimaksud imunitas humoral dan imunitas seluler?



## STERILISASI DAN BIOSIDA

Pekerjaan medis sangat berkaitan erat dengan kemungkinan kontaminasi mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi atau keracunan (*poisoning*). Sejarah mencatat bagaimana Pasteur mengungkapkan bukti adanya kontaminasi mikroorganisme dari udara. Kemudian Semmelweis mendapati banyaknya parturien (ibu melahirkan) yang meninggal akibat infeksi yang ternyata berasal/ditularkan melalui tangan yang terkontaminasi mikroorganisme, sehingga ia menganjurkan prosedur cuci tangan pada setiap tindakan medis. Lister menemukan bahan antiseptik yang dapat digunakan untuk pencegahan infeksi.

Antiseptik adalah zat kimia yang digunakan untuk bagian luar tubuh atau di dalam dan di sekitar luka guna mengatasi kontaminasi mikroorganisme pada permukaan tubuh yang dapat menyebabkan infeksi. Berbagai antiseptik dapat digunakan seperti Iodophor: kompleks iodin organik yang larut dalam air. *Hexachlorophene* dapat mengurangi flora normal terutama bakteri Gram positif tetapi harus berhati-hati karena sebagian kecil dapat diserap pembuluh darah. Antiseptik *Chlorhexidine* tidak diabsorpsi dalam darah dan efektif mengurangi mikroorganisme selama beberapa jam.

Penggunaan antiseptik menjadi semakin baik hasilnya bila dikombinasi dengan prosedur mencuci tangan. Cuci tangan adalah cara utama untuk mencegah penyebaran infeksi nosokomial. Cuci tangan rutin dikerjakan sebelum dan sesudah memegang pasien atau bahan-bahan yang mengandung kontaminan. Cara cuci tangan yang tepat adalah dengan air hangat mengalir, digosok dengan sabun, kemudian dikeringkan dengan handuk steril. Sebaiknya cat kuku dan cincin tidak digunakan saat dokter atau perawat bertugas di kamar operasi atau pada saat menangani pasien.

Penanganan pasien pre-operasi dan pasien luka dengan antiseptik adalah jika luka kecil cukup dicuci dengan sabun. Jika sabun tersebut harus dilarutkan terlebih dulu maka tidak boleh lama dibiarkan karena kemungkinan

terkontaminasi mikroorganisme. Luka besar dicuci dengan sabun, air hangat, *debridement* kemudian diberi antiseptik misalnya iodophor. Pasien pre-operasi sesaat sebelum operasi yaitu pada saat masih di ruang persiapan, rambut dicukur, kulit dicuci dengan sabun. Kemudian di ruang operasi, sebelum operasi dilakukan, daerah pre-operasi harus dibersihkan dengan antiseptik selama 2 – 5 menit menggunakan spons oleh perawat yang memakai sarung tangan (*gloove*) steril.

Desinfektan adalah produk yang digunakan untuk membunuh semua mikroorganisme penyebab infeksi kecuali mikroorganisme berbentuk spora pada obyek yang digunakan dalam perawatan pasien dan pada permukaan lingkungan. Obyek yang kontak dengan kulit atau mukosa seperti endoskop, termometer oral dan rektal, alat hisap dan anastesi, masker dan kateter harus dilakukan disinfeksi tahap tinggi yaitu tindakan yang memastikan tidak ada virus dan mikroorganisme vegetatif yang umum termasuk yang patogen dan oportunistik. Cara melakukan disinfeksi adalah permukaan obyek dibersihkan dahulu, disinfeksi dengan bahan kimia selama 30 menit kemudian dicuci dengan air steril, dikeringkan dengan handuk steril/filter steril dan sebaiknya obyek dibungkus.

Sterilisasi adalah suatu proses yang bertujuan meniadakan semua mikroorganisme hidup yang mungkin terdapat pada permukaan suatu benda atau di dalam cairan. Sesuatu yang akan disterilisasi dibersihkan terlebih dahulu/dicuci diberi label tanggal sterilisasi. Sterilisasi *steam* menggunakan tekanan negatif, suhu 132-135°C, dengan biaya yang mahal dan membutuhkan tenaga ahli. Setiap seminggu sekali dilakukan kontrol dengan spora *Bacillus stearothermophilus*. Jika positif ditemukan spora tersebut maka sterilisasi diulang dan jika masih tetap positif sterilisasi harus diperbaiki.

Sterilisasi basah menggunakan uap panas pada tekanan tertentu misalnya menggunakan otoklaf yang efektif pada suhu diatas 121 °C selama 20 menit atau dengan mendidihkan selama 15 menit atau selama 30 menit jika dengan cara dikukus. Kelemahan cara mendidihkan dan mengukus adalah tidak dapat membunuh spora. Sterilisasi cairan atau bahan setengah padat adalah dengan

tindalisasi yaitu pemanasan basah pada suhu 80°C selama 30 menit selama 3 hari berturut-turut. Untuk sterilisasi susu dan vaksin dapat dilakukan dengan Pasteurisasi pada suhu 62.9 °C selama 30 menit atau pada suhu 71.6 °C selama 15 menit. *Dry Heat* merupakan sterilisasi sangat sederhana yaitu dengan pembakaran atau insenerasi. Sterilisasi dengan udara panas dapat dilakukan dalam alat semacam *oven* pada suhu 160-170 °C untuk peralatan seperti *glassware*. Sterilisasi dengan gas *ethylene oxide (Eto)* digunakan pada obyek yang akan digunakan kembali (*reusable*) dan obyek ini akan rusak jika dilakukan sterilisasi basah. Kontrol sterilisasi cara ini diperiksa dengan indikator warna dan kontrol spora *Bacillus subtilis*. *Eto* bersifat toksik sedang dan mutagenik. Oleh karena itu ruangnya dirancang dengan ventilasi ke luar dan pekerja harus meninggalkan ruang sterilisator dalam waktu 5 menit setelah pintu dibuka. Radiasi ultraviolet merupakan salah satu metode sterilisasi. Radiasi ini berbahaya untuk mata dan kulit oleh karena itu perlu proteksi untuk mata dan kulit. Radiasi ultraviolet efektif pada panjang gelombang 253.7 nano meter, digunakan misalnya pada preparasi vaksin atau *water treatment*. Selain radiasi ultraviolet, dapat juga dilakukan sterilisasi menggunakan ionisasi sinar alfa, beta, gamma, X katode, proton, neutron berenergi tinggi pada industri yang memproduksi *plastic item* dan pengawetan (preservasi).

Filtrasi adalah metode menyaring zat atau bahan tertentu misalnya cairan dan gas melalui membran berpori-pori (*porous*) yang dapat menahan mikroorganisme tertentu (umumnya tidak dapat menahan virus). Cara ini digunakan pada obyek yang sensitif terhadap panas seperti serum dan darah. Filtrasi cairan dilakukan dengan tanah *diatomae*, *fritted glass filter*, asbestos dan kertas saring serta membran selulosa asetat. Filtrasi gas/udara menggunakan *non absorptive cotton*, *surgical mask*, *pasteur flask*, *enzyme coated filter* dan *high efficiency particulate air (HEPA) filter*.

Biosida adalah istilah umum yang menggambarkan zat kimia berspektrum luas yang bekerja menginaktivasi mikroorganisme dengan cara menghambat pertumbuhannya (statik) maupun mematikannya (sida). Fenol/asam karbol

merupakan bahan kimia yang efektif untuk semua mikroorganisme kecuali spora. Efeknya variatif terhadap virus. Zat ini dapat digunakan sebagai pengganti natrium hipoklorit. Natrium Hipoklorit adalah zat oksidatif kuat, korosif dan aktif terhadap semua mikroorganisme. Untuk disinfeksi digunakan 1gram/L (1000 ppm) zat klor aktif. Untuk tumpahan darah atau bahan biologis digunakan 10 gram/L. Alkohol adalah zat yang bekerja merusak struktur lipid seperti membran sel. Zat ini aktif terhadap bakteri kecuali spora, jamur dan virus berselubung (*enveloped*). Paling efektif pada konsentrasi 70-90% dan akan lebih poten bila ditambah formaldehid 100g/L atau klor aktif 2g/L. Formaldehid dapat digunakan untuk semua mikroorganisme, tidak efektif pada suhu dibawah 20, bentuk gas dapat digunakan untuk fumigasi ruangan. Glutaraldehid dapat mematikan spora dan bakteri serta lebih kuat 10x dibandingkan formaldehid. Zat ini kurang toksik dibandingkan formaldehid. Digunakan untuk sterilisasi alat bedah. Yodium umumnya digunakan pada permukaan tempat kerja dibersihkan dengan larutan yodium 0.075 g/L (75 ppm). Jika dilarutkan dalam etanol dapat membunuh spora dan dapat digunakan untuk mencuci tangan. Jangan digunakan untuk alat aluminium dan tembaga karena bersifat korosif atau akan melarutkan logam tersebut.

Limbah rumah sakit bersumber dari spesimen pasien, bahan kadaluarsa, bahan habis pakai, produk proses dalam laboratorium, produk upaya penanganan limbah dsb . Berdasarkan sifatnya, terdapat beberapa jenis limbah rumah sakit yaitu B3 (buangan berbahaya dan beracun), limbah infeksius, radioaktif dan non ketiganya. Pengolahan limbah B3 dengan cara netralisasi, pengendapan, redoks dan *ion exchange*. Pengolahan limbah, infeksius dengan dekontaminasi, sterilisasi dan insenerasi. Pengolahan limbah radioaktif dengan peluruhan, penguburan, pembuangan yang dilakukan oleh Badan Tenaga Atom Nasional (BATAN).

## **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Apa yang dimaksud sterilisasi?
2. Jelaskan pengertian antiseptik!
3. Jelaskan pengertian desinfektan!
4. Sebutkan langkah mencuci tangan rutin sebelum dan sesudah kontak dengan pasien!
5. Mengapa indikator sterilisasi digunakan jamur?
6. Bagaimana cara sterilisasi ruang operasi?
7. Jelaskan jenis luka dalam bahasan sterilisasi?
8. Sebutkan sumber-sumber kontaminasi mikroorganisme dari tubuh kita yang kemungkinan akan menulari pasien?
9. Bagaimana prinsip pengolahan limbah medis jarum suntik?
10. Bagaimana pengelolaan kateter intravena dan kateter saluran kemih agar tidak terjadi infeksi?

## ANTIMIKROBA

### Pendahuluan

Sterilisasi adalah prosedur umum yang ditujukan untuk mematikan mikroorganisme. Antibiotik merupakan istilah yang berarti substansi/zat yang berasal dari makhluk hidup sedangkan kemoterapi (*chemotherapeutic agent*) adalah zat sintetik. Perbedaan ini menjadi tidak jelas karena banyak antibiotik baru yang merupakan modifikasi atau bahkan secara murni disintesa di pabrik. Tatanama umum (*generic*) untuk antibiotik dan zat kemoterapi adalah antimikroba (*antimicrobial agent*). Meskipun demikian dalam kenyataannya istilah antibiotik lebih sering digunakan untuk menunjukkan semua tipe antimikroba. Antibiotik akan bekerja lebih efektif bila sistem imunitas inang dalam keadaan baik. Aktifitas antibiotik pada biakan murni dapat diketahui dengan uji kepekanaan. *Minimal inhibitory concentration* (MIC) adalah konsentrasi terendah dimana antibiotik dapat menghentikan pertumbuhan kuman secara kasat mata (*visible growth*). Metode yang lebih sederhana untuk menilai aktifitas antibiotik adalah dengan mengamati zona hambatan disekitar cakram antibiotik.

Mayoritas ahli mikrobiologi membagi zat yang digunakan untuk pengobatan infeksi menjadi dua yaitu antibiotik (senyawa alami yang diproduksi suatu mikroorganisme) dan kemoterapi (senyawa yang disintesa secara kimiawi). Zat hibrid/ semisintetik yaitu senyawa yang diproduksi oleh mikroba kemudian dimodifikasi oleh ahli kimia agar diperoleh ciri tertentu. Beberapa senyawa yang bersifat anti bakteri-yang secara alami merupakan produk suatu mikroorganisme, pada saat ini telah dapat disintesa secara sempurna di laboratorium (secara kimiawi). Zat ini disebut antibiotik sintetik untuk membedakan dengan kemoterapi.

Era kemoterapi antimikroba modern dimulai oleh penemuan penisilin oleh Fleming pada tahun 1929 dan senyawa sintetik sulfonamid oleh Domagk pada tahun 1935. Pada awal tahun 1940-an karena kebutuhan perang dunia kedua, penisilin diisolasi, dimurnikan dan diinjeksikan pada hewan coba dan ternyata

sangat manjur serta rendah toksisitasnya. Temuan ini telah memicu usaha penemuan antimikroba sejenis yang kemungkinan bermanfaat untuk mengobati infeksi. Kemudian berturut-turut ditemukan streptomisin, kloramfenikol dan tetrasiklin yang digunakan secara klinis pada tahun 1950-an.

Sifat terpenting dari antimikroba berdasarkan kepentingan pasien adalah toksisitas selektif yaitu mampu menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri tetapi tidak toksik/rendah toksisitasnya terhadap inang. Implikasi dari sifat ideal ini bahwa harus ada perbedaan metabolisme antara bakteri dan inang sehingga dari perbedaan ini dapat dirancang suatu antimikroba.

### **Klasifikasi**

Antimikroba dikelompokkan berdasarkan tiga perbedaan:

#### 1. Pengaruh terhadap sel

Berdasarkan pengaruhnya terhadap sel, antimikroba dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu bakterisidal dan bakteriostatik. Antimikroba bakterisidal hanya akan membunuh sel dalam kondisi sedang aktif tumbuh sedangkan bakteriostatik hanya akan menghambat pertumbuhan sel sementara eliminasi bakteri dilakukan oleh sistem imunitas. Contoh-contoh antimikroba kelompok bakterisidal adalah streptomisin, aminoglikosida dan penisilin, contoh-contoh antimikroba yang bersifat bakteriostatik adalah sulfonamid, tetrasiklin dan kloramfenikol

#### 2. Spektrum/cakupan aktivitas (*Range of activity*)

Antimikroba dapat dikelompokkan berdasarkan rentang aktivitasnya yaitu *narrow spectrum* bila hanya aktif terhadap sejumlah kecil bakteri (umumnya terhadap Gram positif saja). Disebut *moderate spectrum* bila efektif terhadap bakteri Gram positif (infeksi sistemik) dan bakteri Gram negatif penyebab infeksi saluran kemih dan bakteri Gram negatif enterik. Antibiotik beta-laktam (penisilin, ampisilin, sefalosporin dsb) tergolong *narrow* dan *moderate spectrum* karena sebagian hanya efektif terhadap Gram positif sedangkan sebagian lainnya juga

mampu membunuh Gram negatif tertentu. *Broad spectrum* adalah kelompok antimikroba yang efektif terhadap semua prokariot kecuali *Mycobacteria* dan *Pseudomonas*. Kelompok spektrum kelima adalah antimikroba yang efektif terhadap *Mycobacteria*.

Tabel 3. Spektrum antimikroba

Spektrum	Organisme Yang Menjadi Sasaran	Contoh
Narrow Spectrum	Gram positif ( <i>Actinomyces</i> , <i>Corynebacteria</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Pyogenic</i> <i>cocci</i> , <i>Spirochetes</i> )	Makrolida (Eritromisin) Polipeptida (Polimiksin) Sulfonamid
Moderate Spectrum	Gram positif dan Gram negatif penyebab infeksi sistemik, enterik dan infeksi saluran kemih	Aminoglikosida (Streptomisin, Gentamisin, Tobramisin)
Narrow/Moderate Spectrum	Gram positif dan Gram negatif	Beta-laktam (Penisilin Ampisilin, Sefalosforin)
Broad Spectrum	Semua prokariot kecuali <i>Mycobacteria</i> dan <i>Pseudomonas</i>	Kloramfenikol Tetrasiklin Isoniazid
Anti-mycobacterial	<i>Mycobacteria</i>	Ethambutol Streptomisin Rifampin

### 3. Sasaran/tempat kerja (*Sites of Activity*)

Klasifikasi ketiga adalah berdasarkan tempat kerjanya pada sel target. Suatu antimikroba mungkin berpengaruh terhadap integritas dan sintesa dari target-target tertentu pada sel inang seperti dinding sel, membran plasma, asam nukleat dan protein.

Selektivitas antimikroba merupakan istilah yang menunjukkan bahwa secara klinis antimikroba tsb efektif (toksisitas terhadap inang terbatas). Makin selektif suatu antimikroba berarti makin kecil toksisitasnya. Indeks terapi merupakan rasio antara dosis toksik dan dosis terapi. Makin tinggi indeks terapi maka makin baik antimikroba tersebut. Secara umum penggunaan antibiotik



bersifat bakterisidal lebih dianjurkan. Bila jenis bakteriostatik digunakan maka hendaknya durasi terapi diperkirakan cukup bagi sistem imunitas untuk mengeradikasi kuman. Bila memungkinkan untuk infeksi yang mengancam jiwa seperti infeksi endokardium dan meningen digunakan jenis bakterisidal karena imunitas inang kurang/tidak efektif pada tempat ini. Terapi kombinasi adalah pemberian dua macam atau lebih antimikroba dengan tujuan untuk mencegah munculnya galur resisten, untuk mengatasi kasus gawat darurat sementara etiologi masih dicari dan untuk mendapatkan efek sinergisme. Sinergisme antimikroba terjadi bila efek kombinasi tersebut menjadi lebih besar dibandingkan bila diberikan secara terpisah, sedangkan antagonisme antimikroba terjadi bila satu antimikroba meniadakan atau mengganggu/interferensi antimikroba lainnya bila diberikan bersama-sama.

### **Karakteristik Antibiotik**

Antibiotik merupakan zat dengan berat molekul rendah yang merupakan metabolit sekunder sejumlah mikroorganisme terutama *Streptomyces*, *Bacillus* dan sejumlah jamur (*Penicillium* dan *Cephalosporium*) yang menghuni tanah. Efek atau pengaruh antibiotik dapat berupa bakterisidal (*killing*) atau bakteriostatik (*inhibitory*). Rentang bakteri atau mikroorganisme lain yang dipengaruhi oleh suatu antibiotik disebut *spectrum of action*. Antibiotik yang efektif menghambat pertumbuhan atau membunuh prokariot secara luas baik Gram positif dan Gram negatif disebut *broad spectrum*. Bila hanya efektif terhadap Gram positif atau Gram negatif disebut *narrow spectrum*. Bila hanya efektif terhadap satu jenis organisme atau penyakit disebut *limited spectrum*.

Antibiotik yang berguna secara klinis sedapat mungkin memenuhi kriteria:

- Bersifat *wide spectrum* artinya mampu mematikan atau menghambat pertumbuhan berbagai spesies bakteri patogen
- Tidak toksik bagi inang dan tanpa efek samping yang tidak diinginkan
- Tidak alergenik terhadap inang
- Tidak memusnahkan/mengelimnasi flora normal

- Dapat mencapai tempat/jaringan/organ yang terinfeksi
- Murah dan mudah diproduksi
- Secara kimia bersifat stabil (*long shelf-life*)
- Tidak terjadi atau jarang menimbulkan resistensi

Tabel 4. Sasaran Antibiotik dan Contoh Antibiotik

Sasaran	Contoh
Menghambat integritas dinding sel	Lisozim
Menghambat sintesa dinding sel	
1. Enzim biosintetik (sitoplasmik)	Fosfomisin, Sikloserin
2. <i>Carrier</i> terikat fosfolipid membran	Basitrasin
3. Polymerisasi subunit	Beta-laktam
4. Combine with wall substrates	Vancomycin
Menghambat integritas membran	Surfakan, Polien, Polipeptida
Menghambat sintesa membran	Tidak ada
Menghambat integritas asam nukleat	Alkylating agents dan Intercalating agents (mitomisin, kloroquin)
Menghambat sintesa asam nukleat	
1. Metabolisme DNA	5-Fluorositosin, Asiklovir, analog nukleotida trifosfat
2. Replikasi DNA	Asam nalidiksat, Novobiosin, Nitroimidazole
3. Sintesis RNA	Rifampin
Integritas protein	Fenolik, logam berat
Sintesa protein	
1. Subunit 30S	Streptomisin, Kanamisin, Tetrasiklin
2. Subunit 50S	Kloramfenikol, Makrolida (Klindamisin, Eritromisin)
3. Metabolisme folat	Sulfonamid, Trimetoprim

## **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Apa saja yang termasuk antimikroba?
2. Jelaskan sasaran kerja antibiotik betalaktam!
3. Umumnya bakteri Gram positif peka terhadap antibiotik golongan apa?
4. Sebutkan syarat antibiotik ideal!
5. Apa yang ditakuti akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat?
6. Bagaimana mengatasi resistensi terhadap antibiotik?
7. Antivirus bekerja pada target apa saja?
8. Apa beda antibiotik dan antiseptik?
9. Apa indikasi pemakaian antibiotik?
10. Perlukah digunakan antibiotik profilaksis?

## STAPHYLOCOCCUS

### Morfologi dan Klasifikasi

*Staphylococcus* pertama kali diamati dan dibiakan oleh Pasteur dan Koch dan kemudian diteliti secara lebih terinci oleh Ogston dan Rosenbach pada era tahun 1880-an. Nama genus *Staphylococcus* diberikan oleh Ogston karena ia melihat pada pengamatan mikroskopis, bakteri ini membentuk kluster seperti setangkai buah anggur, sedangkan nama spesies *aureus* diberikan oleh Rosenbach karena pada biakan murni koloni bakteri ini memiliki pigmen berwarna kuning-keemasan.

Genus *Staphylococcus* adalah bakteri Gram positif, berbentuk kokus/sferis (bulat), umumnya membentuk formasi ireguler seperti buah anggur. Mudah tumbuh dalam berbagai media, memfermentasi karbohidrat dan menghasilkan pigmen berwarna putih hingga kuning tua (keemasan). Sebagian merupakan bagian dari flora normal kulit dan mukosa yang jika dalam keadaan inang yang lemah imunitasnya dapat menimbulkan infeksi oportunistik berupa radang supuratif, abses, dan septikemia yang fatal. *Staphylococcus* yang patogen mampu meng-hemolisis darah, mengkoagulasi plasma, dan memproduksi berbagai enzim serta toksin. Genus *heat-stable staphylococcal enterotoxin* dapat menyebabkan keracunan makanan (*food poisoning*). Genus ini cepat membentuk galur yang resisten terhadap berbagai antimikroba dan menjadi sulit diobati.

Sedikitnya ada 35 spesies dalam Genus *Staphylococcus* tetapi hanya 3 yang penting secara medis yaitu *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus saprophyticus*. *Staphylococcus aureus* bersifat *coagulase-positive* dan merupakan patogen utama pada manusia. Semua manusia pernah teracuni atau terinfeksi *S aureus* selama masa hidupnya dengan manifestasi berupa keracunan makanan, infeksi ringan hingga infeksi berat. Spesies *Staphylococcus* yang bersifat *coagulase-negative* merupakan flora normal manusia, hanya kadang-kadang menyebabkan infeksi oportunistik yang umumnya

berhubungan dengan penggunaan berbagai peralatan medis khususnya pada bayi, lansia dan pasien yang *immunocompromised*. Sekitar 75% infeksi dari kelompok ini disebabkan oleh *S. epidermidis* sisanya infeksi oleh *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus warneri* dan *Staphylococcus hominis*. *S. saprophyticus* lazim dijumpai pada infeksi saluran kemih pada remaja putri.

Sel *Staphylococcus* adalah bakteri Gram positif, non motil, tidak membentuk spora, berbentuk sferis berdiameter sekitar 1  $\mu\text{m}$  dan membentuk formasi *cluster irregular*. Pada media cair, bakteri ini dapat membentuk formasi sel tunggal, berpasangan, tetrad dan rantai. *Staphylococcus* mudah tumbuh dalam berbagai media pada kondisi aerobik dan suhu 37°C. Bila kita ingin mendapatkan koloni yang berpigmen maka paling baik ditumbuhkan pada suhu 20 – 25 °C. Koloni pada media padat berbentuk bulat, permukaannya menonjol, halus dan sedikit berkilauan. *S. aureus* umumnya membentuk koloni berwarna abu-abu hingga kuning keemasan sedangkan *S. epidermidis* membentuk koloni abu-abu hingga putih. *Staphylococcus* mampu mem-fermentasi karbohidrat dan menghasilkan asam laktat serta gas dan menghasilkan enzim proteolitik. *Staphylococcus* cukup tahan terhadap kondisi kering dan panas hingga suhu 50 °C selama 30 menit dan tahan terhadap cairan hipertonik NaCl 9%.

Kepekaan terhadap antimikroba bervariasi, beberapa galur bersifat resisten seperti produsen enzim  $\beta$ -Laktamase yang disandi gen *blaZ* dalam plasmid sehingga resisten terhadap antibiotika betalaktam seperti *penicillin G*, *ampicillin*, *ticarcillin*, *piperacillin* dsb. Plasmid ditularkan dengan cara transduksi dan mungkin juga konjugasi. Resistensi yang diperantarai plasmid juga terjadi terhadap antibiotika *tetracyclines*, *erythromycins*, *aminoglycosides*. Resistensi kromosomal terjadi terhadap golongan *nafcillin* (*methicillin* dan *oxacillin*) yang disebut *Methicillin Resistant S. aureus (MRSA)*, tidak tergantung pada enzim  $\beta$ -laktamase karena bakteri ini memproduksi *penicillin binding protein (PBP)* mutan yang memiliki afinitas sangat rendah terhadap antibiotika betalaktam. Sebagian galur resisten terhadap vankomisin yang disebut *Vancomycin Resistant S aureus (VISA)*.

*Staphylococcus* memiliki antigen pada dinding sel berupa polisakarida dan protein. *Peptidoglycan* yaitu suatu polimer polisakarida merupakan pembentuk dinding sel sehingga dinding sel kuat dan kaku. Materi ini dapat dirusak oleh zat asam kuat atau oleh lisozim. *Peptidoglycan* penting dalam patogenesis infeksi yaitu memicu produksi interleukin-1 (*endogenous pyrogen*) dan *opsonic antibodies* oleh sel monosit. Zat tersebut dapat menjadi *chemoattractant* bagi sel lekosit polimorfonuklear (PMN), menyerupai endotoksin dan mengaktivasi komplemen. *Teichoic acids* yaitu polimer *glycerol* atau *ribitol phosphate* terikat dengan *peptidoglycan* dan berperan sebagai antigen. Antibodi terhadap antigen ini dijumpai pada pasien endokarditis karena infeksi *S aureus*. Protein A merupakan komponen dinding sel *S. aureus* yang mampu berikatan dengan *Fc portion* IgG sedangkan *Fab portion* IgG mampu mengikat protein A dan tetap bebas atau mampu berikatan dengan antigen spesifik lainnya. Protein A merupakan reagensia penting dalam imunologi dan diagnostik misalnya ikatan protein A dengan IgG akan terjadi aglutinasi yang disebut *coagglutination*. Sebagian galur *S. aureus* memiliki kapsul yang dapat menghambat fagositosis oleh sel PMN. Mayoritas galur *S. aureus* memiliki koagulase dan *clumping factor* pada permukaan dinding selnya. Koagulase dapat mengikat fibrinogen secara nonenzimatik menyebabkan agregasi bakteri.

### **Patogenesis**

*Staphylococcus* mampu menimbulkan penyakit karena kemampuannya bermultiplikasi dan menyebar ke berbagai jaringan, memproduksi substansi ekstraseluler berupa enzim dan toksin. Toksin tersebut sebagian disandi oleh gen-gen di plasmid dan sebagian oleh gen-gen di kromosom. Katalase adalah enzim yang mampu mengkonversi *hydrogen peroxide* menjadi air dan oksigen. Uji katalase digunakan untuk membedakan *Staphylococcus* (katalase positif) dengan *Streptococcus* (katalase negatif). *S. aureus* memproduksi enzim koagulase yang dapat menggumpalkan oksalat atau plasma sitrat. Koagulase berikatan dengan protrombin, akan bekerja secara enzimatik memulai polimerisasi fibrin yang akan menutupi di permukaan *Staphylococcus* sehingga selamat dari sel-sel fagosit.

Oleh karena itu, galur yang memproduksi koagulase dianggap sebagai galur yang berpotensi menginvasi jaringan. *Clumping factor* adalah zat pada permukaan *S. aureus* yang berperan pada proses adhesi dengan fibrinogen dan fibrin. Bila dicampur dengan plasma maka *S. aureus* akan membentuk *clumps*. *Clumping factor* berbeda dengan koagulase. Enzim lainnya adalah lipase,  $\beta$ -laktamase dan *hyaluronidase* atau *spreading factor*. *Hyaluronidase* adalah suatu *staphylokinase* yang menghasilkan fibrinolisis tetapi lebih lemah dibanding streptokinase.

Toksin alfa ( $\alpha$ ) merupakan protein heterogen yang memiliki efek *broad spectrum* terhadap permukaan sel eukariot, poten sebagai hemolisin. Toksin  $\beta$  mampu mendegradasi *sphingomyelin* sehingga toksik bagi berbagai sel termasuk sel darah merah. Toksin delta ( $\delta$ ) bersifat heterogen, dapat dipisahkan menjadi subunit-subunit dalam larutan detergen nonionik. Secara medis toksin ini dapat merusak membran sel dan terlibat dalam diare yang disebabkan *S. aureus*. Hemolisin gamma ( $\gamma$ ) merupakan substansi yang dapat berinteraksi dengan *Panton-Valentine leukocidin* yang efektif melisis lekosit dengan cara pembentukan lubang pada membran sel akibat peningkatan permeabilitas kation. *Panton-Valentine leukocidin* dapat melisis sel lekosit manusia dan kelinci. Toksin ini menjadi faktor virulen penting pada galur *Community Associated MRSA (CA-MRSA)*. *Epidermolytic toxins* atau *exfoliative toxins* adalah superantigen yang memiliki dua bentuk yaitu *Epidermolytic toxins A* dan *B* yang memiliki berat molekul sama tetapi asal gen penyandinya berbeda. *Epidermolytic toxin A* disandi di kromosom, toksin bersifat *heat-stable* atau tahan pada suhu mendidih selama 20 menit. *Epidermolytic toxin B* disandi di plasmid dan toksinnya bersifat *heat-labile*. Kedua toksin ini mampu mengakibatkan deskuamasi pada pasien *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)* karena merusak matriks *mucopolysaccharide* pada epidermis. Superantigen lainnya adalah *toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)*, yang serupa *enterotoxin F*. Toksin ini mengikat molekul *MHC class II* yang akan merangsang sel T sehingga timbul manifestasi *toxic shock syndrome* yaitu demam, syok multiorgan serta deskuamasi kulit. Gen penyandi *TSST-1* ditemukan pada sekitar 20% isolat *S. aureus*.

Beberapa enterotoksin adalah enterotoksin A, B, C, D, E, G, H, I, K, L, M. Sekitar 50% galur *S. aureus* mampu memproduksi satu atau beberapa toksin tersebut. Semua enterotoksin adalah superantigen, *heat-stable* dan resisten terhadap enzim di saluran cerna. Pada kasus *food poisoning*, *S. aureus* akan memproduksi enterotoksin jika tumbuh dalam media karbohidrat dan protein. Seorang yang menelan 25 µg enterotoksin B akan mengakibatkan muntah dan diare. Gen penyandi *exfoliative toxins A*, *TSST-1*, dan enterotoksin berada dalam kromosom dan disebut *pathogenicity island*.

*S. epidermidis* merupakan bagian dari flora normal kulit, saluran nafas dan saluran cerna. *Carrier* pada rongga hidung (*nasal carriage*) *S. aureus* terdapat pada 20–50% populasi. *Staphylococcus* juga serig dijumpai pada pakaian, linen dan perkakas lainnya. Kapasitas patogenik infeksi *S. aureus* merupakan kombinasi faktor virulensi ekstraseluler dan toksin serta faktor invasif. Selain kemampuan menimbulkan infeksi, enterotoksin *Staphylococcus* dapat mengakibatkan keracunan makanan (*food poisoning*). *S. aureus* yang patogenik dan invasif umumnya memproduksi koagulase, pada biakan akan memproduksi pigmen kuning dan bersifat hemolitik sedangkan *Staphylococcus* yang non patogenik dan non invasif seperti *S. epidermidis* tidak memproduksi koagulase dan tidak bersifat hemolitik. Ciri khas infeksi *Staphylococcus* adalah radang supuratif. *S. saprophyticus* mampu menimbulkan infeksi non supuratif pada kasus ortopedi atau protese kardiovaskuler atau pada pasien *immunosuppressed* dan infeksi pada saluran kemih wanita muda. Pada biakan, bakteri ini bersifat non pigmen, *novobiocin-resistant* dan nonhemolitik.

Ekspresi determinan virulensi *Staphylococcus* diatur oleh dua sistem yang peka terhadap rangsang lingkungan yaitu *sensor kinase* dan *response regulator*. Ikatan antara sensor pada ligan ekstrasel atau reseptor akan memicu kaskade fosforilasi hingga ke sekuen DNA spesifik yang akhirnya mengaktivasi terjadinya transkripsi. Terdapat dua kelompok regulator yaitu *agr* seperti *sae RS*, *srrAB*, *arlSR* dan regulator *lytRS*. *Accessory gene regulator (agr)* merupakan pengendali *quorum-sensing* yang utama yang mengendalikan ekspresi protein adhesin seperti



protein A, koagulase dan *fibronectin binding protein* serta mengendalikan produksi eksoprotein/toksin seperti *TSST-1*.

Manifestasi klinis infeksi *Staphylococcus* adalah radang supuratif atau abses. Infeksi diakibatkan oleh kontaminasi pada luka misalnya luka pascaoperatif atau akibat trauma seperti osteomielitis yang terjadi setelah fraktur atau meningitis setelah trauma kepala. *S. aureus* dapat menyebar karena bakteriemia yang dapat mengakibatkan endokarditis, *acute hematogenous osteomyelitis*, meningitis atau infeksi pulmonal. *Food poisoning* umumnya dengan masa inkubasi singkat yaitu 1-8 jam dengan gejala mual, muntah dan diare, tanpa demam dan umumnya cepat sembuh. *Toxic shock syndrome* menunjukkan onset tiba-tiba, demam tinggi, muntah, diare, mialgia, rash pada kulit, hipotensi dan dapat berakibat gagal jantung dan gagal ginjal. Sindroma ini sering terjadi dalam 5 hari masa menstruasi wanita yang menggunakan pembalut dan juga dapat terjadi pada anak-anak atau laki-laki dewasa akibat luka.

### **Pemeriksaan Mikrobiologi**

Spesimen dapat berupa *swab pus*, darah, aspirat trakea, cairan spinal dsb. Spesimen tersebut dibuat preparat pewarnaan Gram, akan menunjukkan gambaran bakteri Gram positif, kokus dalam formasi kluster. Pewarnaan ini tidak dapat membedakan antara galur yang patogen dan non patogen. Pada biakan agar darah selama 18 jam dan suhu 37 °C, hemolisis dan pigmen memerlukan waktu beberapa hari pada suhu ruang. Hanya *S. aureus* yang memfermentasi manitol. Spesimen yang terkontaminasi flora normal, dapat dibiakan pada media mengandung 7.5% NaCl. Garam ini dapat menghambat pertumbuhan spesies selain *S. aureus*. *Mannitol salt agar* atau *chromogenic media* dapat digunakan untuk penapisan *nasal carrier S. aureus* dan pasien *cystic fibrosis*. Uji katalase bertujuan untuk mendeteksi enzim *cytochrome oxidase*. Larutan 3% *hydrogen peroxide* diteteskan pada *slide*, kemudian sejumlah bakteri dicampur pada tetesan tersebut. Jika terbentuk gelembung karena terlepasnya oksigen berarti hasil tes adalah positif. Plasma sitrat dari kelinci atau manusia diencerkan 1:5 dengan

media kaldu kemudian dicampur koloni *Staphylococcus* dan diinkubasi pada suhu 37 °C. Sebagai kontrol adalah tabung berisi plasma sitrat dicampur media kaldu tanpa koloni. Jika terjadi penggumpalan dalam waktu 1-4 jam berarti hasil tes positif. Uji koagulase ini penting karena hasil positif berarti galur tersebut adalah patogen untuk manusia. Beberapa galur dengan hasil tes koagulase negatif juga menunjukkan patogen bagi manusia seperti *Staphylococcus intermedius* yang diisolasi dari anjing dan *Staphylococcus delphini* yang diisolasi dari lumba-lumba dan *S. epidermidis* yang dapat mengakibatkan pada pasien-pasien dengan organ prostetik. Uji kepekaan dengan cara dilusi maupun difusi hendaknya secara rutin dikerjakan terhadap isolat *Staphylococcus* yang berasal dari pasien. Resistensi terhadap *penicillin G* dapat diperkirakan bahwa galur tersebut mengandung enzim  $\beta$ -laktamase. Sekitar 90% *S. aureus* memproduksi enzim tersebut. Resistensi terhadap kelompok nafcillin (*MRSA*) terjadi pada 35% *S. aureus* dan sekitar 75% isolat *S. epidermidis*. Nafcillin resisten karena keberadaan gen *mecA* yang menyandi protein mutan *PBP 2a*. Gen ini dapat dideteksi dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Mayoritas laboratorium klinis menggunakan metode identifikasi fenotipik misalnya dengan *oxacillin screening agar plate*. *Staphylococcus* yang tumbuh pada *Mueller-Hinton* agar yang berisi 4% NaCl dan 6  $\mu$ g/mL *oxacillin* khas memiliki gen *mecA* dan bersifat *nafcillin-resistant*. Uji serologi untuk diagnosis infeksi *S. aureus* memiliki kemaknaan kecil.

### **Pengendalian dan Pencegahan**

*Staphylococcus* adalah parasit yang banyak dijumpai pada manusia. *Reservoir* atau sumber infeksi dapat berupa lesi kulit, *fomites* yang terkontaminasi dan saluran nafas dan kulit. Penyebaran lebih besar terjadi di rumah sakit karena petugas kesehatan sebagai *carrier* dan pasien umumnya sebagai pembawa galur yang resisten. Kebersihan, *hygiene* dan tindakan aseptik dapat mengendalikan infeksi tetapi tidak dapat mengurangi jumlah *carrier*. Sterilisasi aerosol misalnya *glycols* dan radiasi ultraviolet tidak efektif meniadakan bakteri ini. Lokasi paling tinggi resikonya untuk terjadi infeksi adalah ruang bayi, *intensive care units*, ruang operasi dan bangsal kemoterapi. Rifampin

ditambah antibiotika lain seperti golongan betalaktam dapat menekan jumlah *carrier* bahkan dapat menyembuhkannya, tapi perlu hati-hati karena resistensi terhadap rifampin sangat sering terjadi. Sedapat mungkin *carrier* tidak masuk ke tempat resiko tinggi, pasien-pasien yang perlu isolasi diisolasi dan petugas selalu mencuci tangan dan menggunakan sarung tangan ketika kontak dengan pasien. Akhir-akhir ini, infeksi *MRSA* tanpa faktor predisposisi meningkat yaitu infeksi *CA-MRSA*. Bakteri ini lebih virulen karena mengekspresikan *Panton-Valentine leukocidin*.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sejatinnya *S. aureus* adalah flora normal atau patogen? Mengapa?
2. Tes sederhana yang dapat digunakan untuk membedakan *S.aureus* dengan *Staphylococcus* lainnya?
3. Ciri utama patologi yang ditimbulkan *S.aureus*?
4. Tuliskan toksin-toksin yang dihasilkan *S.aureus* dan apa pengaruhnya?
5. Antibiotik terpilih untuk pengobatan infeksi *S.aureus* adalah.....Mengapa?
6. Bagaimana resistensi terhadap antibiotik terjadi pada galur *MRSA*?
7. Bagaimana resistensi plasmid *blaZ* terjadi?
8. *Carrier S.aureus* umumnya terdapat di organ mana saja?
9. *S.aureus* dapat menimbulkan food poisoning, sebutkan ciri-cirinya!
10. Pencegahan infeksi *S.aureus* dapat dilakukan dengan.....

## STREPTOCOCCUS

*Streptococcus* adalah bakteri Gram-positif membentuk formasi rantai atau berpasangan, bersifat anaerob fakultatif dan katalase negatif. Terbagi menjadi dua grup berdasarkan pengenalan antibodi terhadap antigen permukaan kuman. Satu grup dapat berisi satu atau beberapa spesies. Kelompok terpenting *Streptococcus* adalah grup A, B dan D. Faringitis terutama disebabkan grup A. *Streptococcus pneumoniae* salah satu penyebab utama pneumonia dan *Streptococcus mutans* dan *Streptococcus viridans* (kasus *dental caries*) tidak termasuk dalam grup.

Bila kuman ditumbuhkan pada agar darah domba akan terlihat tiga reaksi hemolisis yaitu alfa, beta dan gamma. Hemolisis alfa berarti hemolisis parsial dengan warna hijau (disebabkan oleh *unidentified product hemoglobin*) terlihat disekitar koloni, hemolisis beta merupakan hemolisis lengkap dengan warna jernih dan sedangkan hemolisis gamma berarti tidak ada hemolisis. Grup A dan grup B adalah hemolitik beta sedangkan grup D adalah hemolitik alfa atau gamma. Reaksi hemolitik penting untuk pengelompokan *Streptococcus* juga dapat menjadi *presumptive clinical identification*.

### **Grup A Streptococcus (*S. pyogenes*) atau GAS**

Kuman kelompok ini secara tradisional menyebabkan infeksi supuratif, faringitis non-invasif dan infeksi kulit (jarang) yaitu impetigo. Hingga pertengahan tahun 1970-an komplikasi serius infeksi kuman ini menurun secara drastis, tetapi tahun 1980-1990-an terjadi peningkatan secara drastis *rheumatic fever* (penyakit jantung non-supuratif) juga bakteremia, *toxic shock-like syndrome* (seperti pada *S. aureus*).

Infeksi GAS mengenai semua umur dan puncaknya pada umur 5-15 tahun. Komplikasi serius termasuk demam rematik dan bakteremia invasif adalah defek imunitas pada bayi, lansia dan pasien *immunocompromised*. Belum jelas mengapa anak dan orang dewasa yang sebelumnya sehat dapat mengalami komplikasi serius.

*Rheumatic fever* adalah peradangan yang secara primer mengenai jantung dan sendi. Penyakit dapat bertambah berat dalam jangka panjang. Mekanisme *chronic immunopathology* ini belum terjelaskan. M protein bereaksi silang dengan miosin jantung menyebabkan autoimunitas. Dinding sel GAS sangat resisten degradasi dalam inang. Antigen ini tetap ada beberapa bulan *in vivo* dan menimbulkan penyakit berupa *rheumatic arthritis* dan *carditis*. Pengobatan dini infeksi tenggorokan dapat menurunkan insiden penyakit rematik jantung.

Glomerulonefritis akut adalah penyakit kompleks imun pada ginjal. *Scarlet fever* adalah penyakit dengan ciri khas berupa ruam disebabkan toksin *erythrogenic (pyrogenic)* yang disandi oleh faga. Penyakit baru berupa infeksi invasif yaitu *toxic shock-like disease* menunjukkan gejala ruam, demam dan perpidahan cairan dari aliran darah ke perifer menyebabkan edema dan atau *necrotizing myositis* dan *fasciitis*. Produksi toksin pirogen (A, B dan C) adalah virulen utama untuk galur ini. Toksin pirogen termasuk superantigen (*mitogen*) untuk sel T yang mengakibatkan aktivasi non-spesifik sistem imun. Hal ini mungkin terlibat pada patogenesis. Bentuk penyakit seperti ini jarang ditemukan tetapi bila ada akan sangat progresif dalam beberapa hari dan mengancam jiwa.

### **Patogenesis**

Adanya *adhesin* yang memungkinkan perlekatan via fibronectin epitel saluran nafas. *Lipoteichoic acid* banyak terdapat pada membran sel pada GAS juga terdapat di *fimbriae*. Penelitian-penelitian terdahulu menyebutkan bahwa *lipoteichoic acid* GAS adalah *adhesin* sedangkan penelitian terakhir mengajukan hipotesa F (*fibronectin-binding*) protein. Pada ketiadaan fibrinogen, GAS akan mengikat komplemen pada lapisan peptidoglikan dan bila tanpa antibodi, kuman tidak dapat difagosit. M protein mengikat fibrinogen serum dan menghambat perlekatan komplemen dengan peptidoglikan. Keadaan ini memungkinkan kuman tetap hidup dengan menghambat proses fagositosis, tetapi pada individu imun, *neutralizing antibody* akan bereaksi dengan M protein mengakibatkan kematian kuman. Ini merupakan mekanisme utama imunitas dalam melenyapkan infeksi

GAS. Karenanya vaksin M protein merupakan kandidat utama untuk demam rematik. Kapsul GAS secara klasik dikenal sebagai antifagosit, beberapa galur virulen baru memiliki kapsul mukoid yang diduga penting dalam patogenesis. Sayangnya tipe M protein tertentu bereaksi silang dengan jantung dan dapat menyebabkan rematik karditis. Ketakutan terjadinya autoimunitas telah menghambat penggunaan vaksin GAS. Toksin yang diproduksi Streptococcus antara lain: *streptolysins (S & O)*, *NADase*, *hyaluronidase*, *streptokinase*, *DNases* dan *erythrogenic toxin*.

*S. pyogenes* terutama menyebabkan faringitis dan tonsilitis, juga dapat menyebabkan sinusitis, otitis, artritis dan infeksi tulang. Beberapa galur menyebabkan infeksi kulit impetigo atau selulitis. *Post-infection sequelae S. pyogenes* terjadi dalam 1-3 minggu setelah infeksi akut seperti demam rematik akut (mengikuti faringitis) dan glomerulonephritis (mengikuti infeksi faring dan kulit). *Sequelae* kemungkinan mengubah respon imun (autoantibodi). Glomerulonefritis terjadi karena deposisi kompleks Ag-Ab pada membran basal glomerulus ginjal.

Kuman terdistribusi luas di alam, sekitar 5-15% individu normal membawa *S. pyogenes*. *Streptococcus* adalah organisme labil, penularan perlu kontak dekat, *S. pyogenes* menginfeksi terutama pada usia 6-13 tahun pada musim dingin dan awal musim semi. Diagnosis dapat dilakukan dengan:

5. *Direct detection* – antigen yang diekstraksi dari *swab* tenggorok dapat berikatan dengan antibodi spesifik GAS karbohidrat, termasuk reaksi aglutinasi.
6. *Lancefield grouping* dari isolat koloni hemolitik beta. Lancefield mengelompokkan berdasarkan serologi terhadap polisakarida dinding sel.
7. Koloni hemolitik beta dan pertumbuhannya dapat dihambat basitrasin (*presumptive diagnosis*).

8. Serum pasien menunjukkan adanya antibodi terhadap *streptolysin* O atau antigen *Streptococcus* lainnya. Ini penting bila kejadian *clinical sequelae* lambat.

### **Grup B Streptococcus (*S. agalactiae*)**

Kuman ini menyebabkan meningitis neonatus dan sepsikemia setelah tertular dari flora vagina ibu. Kuman dapat diidentifikasi atas dasar hemolisis beta, hidrolisis hipurat dan reaksi CAMP. Group B *streptococcus* memproduksi suatu faktor yang meningkatkan beta hemolisis.

### **Group D Streptococcus**

Kelompok bakteri ini dapat tumbuh pada *bile-esculin* membuat presipitat hitam turunan dari esculin, banyak kuman tidak dapat tumbuh bila ada empedu. Group D *streptococcus* dikelompokkan menjadi dua yaitu yang dapat tumbuh pada konsentrasi garam 6.5% (enterokokus) dan yang tidak (non-enterokokus). Enterokokus lebih sering menimbulkan penyakit pada manusia dan sering resisten penisilin. Enterokokus berkerabat jauh dengan *Streptococcus* lainnya karenanya telah pindah menjadi genus tersendiri yaitu *Enterococcus*- yang tersering adalah isolat *E. (S.) faecalis*. Sesuai namanya mereka ditemukan di usus sebagai flora dan infeksi sering terjadi karena kontaminasi feses. Infeksi dapat berupa infeksi saluran kemih dan infeksi oportunist termasuk infeksi intra abdomen, sepsikemia dan endokarditis. Koloni umumnya alfa atau gamma hemolitik.

Grup hemolitik beta lainnya yaitu grup C dan G (jarang sekali grup F) kadang-kadang menyebabkan infeksi pada manusia (faringitis). *Streptococcus minute colony* berupa flora normal dapat berisi grup A, C, F atau G atau non-groupable (*S. anginosus/S. milleri*). Perannya pada manusia belum diketahui. *Streptococcus viridans* merupakan non grup yang umumnya ditemukan di rongga mulut termasuk *S. mutans* dan dapat menyebabkan endokarditis setelah masuk aliran darah karena ekstraksi gigi. Juga menyebabkan karies gigi. Mereka adalah hemolitik alfa dan termasuk *non-groupable*.

*Streptococcus pneumoniae* atau *Pneumococcus* merupakan penyebab penting pneumonia pada semua umur, sering setelah terjadinya kerusakan saluran nafas karena infeksi virus misalnya influenza, setelah otitis media. Kuman menyebar menimbulkan bakteremia dan meningitis. *S. pneumoniae* bersifat hemolitik dan tidak ada grup antigen. Diagnosis dapat dilakukan dengan pengecatan Gram atau deteksi antigen kapsul dari sputum. Kuman tumbuh baik pada agar darah domba. *Pneumococcus* diidentifikasi dengan melarutkan dalam empedu. Suatu autolisin (*peptidoglycan-degrading enzyme*) dilepas oleh empedu dari membran sel dan berikatan dengan *choline-containing teichoic acid* melekat pada peptidoglikan. Autolisin akan mencerna dinding sel bakteri sehingga sel menjadi lisis. Bila sel tumbuh dalam *ethanolamine*, *ethanolamine* berikatan dengan *teichoic acid*, autolisin tidak dapat melisis sel. Pengetahuan tentang kerja autolisin ini menunjukkan bahwa antibiotik dan autolisin bekerja bersama mematikan *pneumococcus in vivo*. Kuman juga dapat diidentifikasi dengan tes kepekaan terhadap *optochin* (*ethyl hydrocupreine*).

Kapsul dimiliki galur yang virulen, merupakan antigen karbohidrat yang sangat variatif tiap galur. Kapsul bersifat antifagosit dan imunisasi ditujukan padanya. Vaksin kapsuler diberikan pada individu yang peka, imunitasnya bersifat *serotype-specific*. Kapsul diisolasi dengan antisera spesifik dan dapat dilihat secara mikroskopik (*quellung reaction*) yang penting untuk identifikasi. Kuman juga membuat pneumolisin yang mampu mendegradasi eritrosit dalam kondisi anaerobik (teramati sebagai hemolisis). Asam tekoat akan mengaktifkan komplemen yang menjelaskan mengapa sejumlah besar sel radang menuju ke tempat infeksi. Mayoritas galur *S. pneumoniae* peka terhadap penisilin, tetapi resistensi juga umum ditemukan.

### **Pengobatan**

Penisilin adalah *drug of choice* untuk *S. pyogenes* dan *S. pneumoniae*, sejauh kuman masih peka. Grup D *Streptococcus* resisten terhadap berbagai antimikroba. Profilaksis sepanjang hidup (dosis rendah penisilin) dianjurkan untuk pasien demam rematik.



## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. *S. pneumoniae* memiliki 2 faktor virulen yaitu.....berperan.....
2. Bandingkan virulensi *Streptococcus* grup A,B dan D!
3. Bagaimana mengidentifikasi *Streptococcus*?
4. Bagaimana glomerulonefritis dapat terjadi pascainfeksi *Streptococcus*?
5. Bagaimana demam rematik dapat terjadi pascainfeksi *Streptococcus*?
6. Pengobatan apa yang efektif untuk *Streptococcus*?
7. Ceritakan tentang *S. agalactiae*!
8. *S. viridans* menimbulkan masalah di gigi, mengapa?
9. Sebutkan beberapa faktor virulen *Streptococcus*!
10. Pencegahan infeksi grup A *Streptococcus*

## MYCOBACTERIA, CORYNEBACTERIA DAN LEGIONELLA

### **Mycobacteria**

Pada era tahun 1980-an, banyak ahli menyatakan bahwa masa ancaman tuberkulosis (TBC) di Amerika Serikat telah usai dengan ditandai adanya kasus baru sekitar 20000 per tahun dan cenderung turun meskipun di bagian dunia lain infeksi TBC masih menjadi masalah utama. Pada era 1990-an, keadaan ini berubah dramatis, kejadian TBC meningkat terutama dipicu oleh epidemi AIDS. Pada waktu yang sama juga muncul *multiple drug-resistant strains of M. tuberculosis* (MDR TBC). *M. avium* dan *M. intracellulare* yang sebelumnya sangat jarang menginfeksi manusia telah menjadi patogen oportunistik penting bagi penderita AIDS. *M. leprae* penyebab penyakit lepra tetap menjadi masalah pada dunia ketiga. Sedangkan *M. bovis* (penyakit zoonosis penyebab tuberkulosis) karena suksesnya eradikasi hewan terinfeksi dan telah baiknya prosedur pasteurisasi maka kejadiannya jarang.

*Mycobacteria* termasuk family *Mycobacteriaceae* dan bagian dari CMN group (*Corynebacteria, Mycobacteria and Nocardia*). Famili *Mycobacteriaceae* adalah Gram-positif, nonmotil, katalase-positif dan strukturnya berbentuk semacam batang (*rodlike*) hingga filamentosa. Grup ini memproduksi asam lemak rantai panjang yang khas yang disebut *mycolic acid*. Rantai samping (*R-group*) pada *Corynebacteria* berisi sekitar 28-40 karbon, *Nocardia* 40-56 karbon, *Mycobacteria* 60-90 karbon. *Mycobacteria* adalah kuman aerob obligat, basil tahan asam (*acid-fast rod*). Ada atau tidaknya pigmentasi, tumbuh cepat atau lambat merupakan pembeda pada *Mycobacteria*. Teknik molekular telah mampu membedakan *mycobacteria* berdasarkan profil *fatty acid* dan atau *mycolic acid*. Teknik ini baru bias dilakukan di laboratorium rujukan. *Mycolic acid* adalah komponen yang bervariasi pada lipid *mycobacteria, nocardia* dan *corynebacteria*. Rantai *mycolic acid* pada *mycobacteria* paling panjang, *nocardia* sedang dan *corynebacteria* paling pendek. Hal ini menjelaskan mengapa

*mycobacteria* bersifat tahan asam nocardia kurang tahan asam dan *corynebacteria* tidak tahan asam.

*Mycobacteria* disebut *acid-fast* atau basil tahan asam (BTA) yang berarti menahan pewarna setelah dilakukan dekolorisasi/pelunturan dengan *acid-alcohol*. Kuman sangat lambat tumbuh sekitar 5 jam waktu pembelahan (bandingkan dengan *E coli* yang hanya 20 menit). *Mycobacteria* memproduksi *cord factors* yang berupa *dimycolates trehalose* yang meningkatkan pertumbuhan. Dinding sel mengandung lipid yang menyebabkan kuman tahan terhadap kekeringan, asam atau alkali. Kuman juga memiliki *N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine* (MDP) yang menyebabkan penghambatan migrasi makrofag. *M. leprae* tidak dapat dibiakan kecuali inokulasi pada telapak kaki armadillo.

### **Patogenesis**

*Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi paru dan tersebar secara sistemik karena mampu hidup dalam makrofag dan tersebar via sel ini. Hambatan pada fusi fagosom-lisosom dan resistensi terhadap enzim lisosomal merupakan dua proses penting pada patogenesis. Imunitas seluler terbentuk akibat adanya infiltrasi makrofag dan limfosit dalam pembentukan granuloma (*tubercle*). Penyakit ini dapat didiagnosa dengan uji *delayed hypersensitivity* dengan *tuberculin* atau yang dikenal juga *protein purified purified Mycobacterium tuberculosis* (PPD). Hasil uji positif berarti penyakit sedang dalam fase aktif atau terpapar mikroorganisme tsb.

Faktor patogenesis lain yang kurang penting dibanding dengan *delayed hypersensitivity* adalah *mycobactin* (suatu *siderophore*) dan *cord factor* yang mampu merusak mitokondria. Respon imunitas inang berupa imunitas seluler yang mengakibatkan terbentuknya granuloma yang disebut tuberkel. Lesi ini berisi inti yang dikelilingi makrofag dan di sebelah luar dikelilingi *giant cells*. Lesi persisten akan meningkatkan nekrosis pengejuan bahkan kalsifikasi. Galur virulen *Mycobacteria* mampu merusak membran fagosom dari makrofag alveolar

sementara *cord factor* meninaktivasi membran mitokondria sel fagosit-inilah sebab mengapa kuman dapat hidup dan berbiak di dalam fagosit.

### **Diagnosis, identifikasi dan Pengobatan**

Diagnosis berdasarkan gejala klinis umumnya berupa batuk yang lama. Keberadaan BTA dalam sputum merupakan *presumptive test*. *M. tuberculosis* dapat dibedakan dengan spesies *mycobacteria* lain karena memproduksi *niacin*. Metode cepat yang mampu menggantikan biakan adalah *polymerase chain amplification* (PCR). Tuberkulosis dapat diobati selama 9 bulan atau lebih karena kuman tumbuh sangat lambat dan bersifat dorman. Dengan dua atau lebih antimikroba, kemungkinan munculnya galur resisten dalam masa terapi yang panjang tersebut dapat diminimalisasi. *M. tuberculosis* dapat menyebabkan penyakit pada orang sehat dan ditularkan antar manusia melalui udara. Pengobatan dan karantina pasien dapat menurunkan insiden/penularan.

Vaksin *Bacillus de Calmette et Guerin* (BCG) yaitu *M. bovis* yang dilemahkan tidak efektif. Di negara dengan insiden TBC rendah, vaksinasi tidak efisien, dan menyebabkan hasil uji PPD positif yang akan mengacaukan diagnosis. Kuman *Mycobacteria* atipik umumnya menginfeksi penderita *immunocompromised* dan tidak ditularkan antar manusia. Sejalan dengan epidemi AIDS, kuman atipik ini menjadi penting misalnya *M. avium complex* (MAC) yang hampir selalu berhubungan dengan infeksi bakteri sistemik. *Mycobacteria* atipik dapat menyebabkan penyakit *tuberculosis-like* atau *leprosy-like* dan tidak peka terhadap obat antituberkulosis.

*M. avium* menginfeksi penderita AIDS ditandai dengan menurunnya CD4+ sel dalam jumlah besar (dibawah  $100/\text{mm}^3$ ). *M. tuberculosis* dapat menginfeksi penderita AIDS pada fase awal penyakit. Insiden penyakit sistemik TBC yang lebih besar pada penderita AIDS dibanding pada penderita tanpa AIDS ini mengindikasikan bahwa *M. tuberculosis* bersifat lebih virulen dibanding *strain* lainnya. Sekitar 20% total TBC di Amerika Serikat terjadi pada penderita AIDS.

Ini merupakan salah satu penjelasan mengapa TBC tidak menurun. Peningkatan tunawisma juga diduga merupakan salah satu faktor peningkatan tuberkulosis.

Pengobatan *M. avium* juga berupa *long-term regimen* dengan antimikroba kombinasi. Kuman ini tidak selalu peka terhadap regimen untuk *M. tuberculosis*. Regimen yang tepat untuknya masih dalam uji klinis. Karena *M. tuberculosis* lebih virulen maka terpai awal (sebelum regimen yang tepat ditemukan) bagi *M. avium* adalah regimen untuk *M. tuberculosis*. Bila ada obat lain yang peka maka akan ditambahkan pada regimen ini.

### **Mycobacterium leprae**

*M. leprae* adalah penyebab lepra (*Hansen's Disease*), suatu penyakit kronis yang menyebabkan kerusakan organ (mutilasi). Penyakit ini masih banyak di negara berkembang. Kuman menginfeksi kulit karena hidupnya pada temperatur yang lebih rendah dari temperatur tubuh. Kuman ini juga memiliki afinitas kuat untuk saraf. Pada *tuberculoid leprosy*, ditemukan kuman dalam jumlah kecil karena aktivitas imunitas seluler. Pada *lepromatous leprosy*, yang diakibatkan imunosupresi oleh kuman terjadi hal sebaliknya (kuman ditemukan dalam jumlah besar). Pengobatan dengan dapsone tetapi saat ini telah diobati dengan regimen *multi-drug* yang efektif menurunkan insiden. Kuman tidak dapat dibiakan dalam media tetapi pada armadillo (yang memiliki suhu tubuh rendah). *M. leprae* secara tradisional didiagnosis dengan adanya basil tahan asam dari biopsi kulit dan gambaran klinis lepra. Lepromin digunakan sebagai uji kulit.

#### Leprosy - *Mycobacterium leprae*

- Kerusakan kulit berat
- Terpapar sekret nasal penderita jangka panjang
- Inkubasi 3-5 tahun bahkan lebih lama lagi
- Diawali lesi kulit dan berkembang sangat lambat, hampir semua lesi sembuh spontan.

- Terdapat dua macam lesi: lesi *tuberculoid* (neural) ringan, nonprogresif, *delayed-type hypersensitivity* dan lesi lepromatous (progresif)
- Diagnosis dengan observasi dari biopsi dan serologis
- Terapi dengan *sulfa drugs* (diacetyl/dapsone), rifampin, clofazimine jangka panjang
- Pengendalian indentifikasi dan terapi penderita. Anak-anak dengan ortu terinfeksi harus diberi profilaksis hingga ortu bebar-benar sembuh

### **Corynebacteria**

Sepanjang sejarah tidak ada penyakit infeksi pun yang lebih sukses dipelajari selain difteria. Etiologi, penularan, mekanisme patogenesis, struktur-fungsi dan dasar genetik eksotoksin semuanya telah jelas sehingga pengobatan dan pencegahannya pun tepat dan efektif. Penelitian tentang *Corynebacterium diphtheriae* telah memberi makna bagi bidang mikrobiologi kedokteran, imunologi dan biologi molekuler khususnya dalam memahami interaksi inang-parasit dan mekanisme kerja toksin.

Hippocrates adalah klinisi pertama yang menggambarkan difteri pada abad ke-4 SM. Selain itu referensi tentang difteri dapat ditemukan di Syria dan Mesir. Pada abad ke-17 terjadi wabah difteri di Eropa, di Spanyol disebut *El garatillo (the strangler)*, di Italia dikenal sebagai *the gullet disease*. Pada abad ke-18 penyakit ini merambah ke Amerika dan menyebabkan wabah tahun 1735 dimana banyak dijumpai keluarga meninggal dalam beberapa pekan karena penyakit ini.

Bakteri penyebab difteri pertama kali digambarkan oleh Klebs tahun 1883, dibiak oleh Loeffler tahun 1884 yang menerapkan postulat Koch dalam mengidentifikasi *Corynebacterium diphtheriae*. Loeffler menyimpulkan bahwa *C. diphtheriae* memproduksi toksin yang larut-inilah pertama kali digambarkan tentang eksotoksin bakteri. Pada tahun 1888 Roux dan Yersin

mendemonstrasikan keberadaan toksin dalam *cell-free culture fluid C. diphtheriae* dan bila diinjeksikan ke hewan coba menyebabkan manifestasi sistemik difteri. Dua tahun kemudian von Behring dan Kitasato sukses mengimunisasi marmut (*guinea pigs*) dengan *heat-attenuated toxin* dan terbukti serum hewan yang immun tsb mengandung antitoksin yang mampu melindungi dirinya dari difteri. Toksin ini kemudian dimodifikasi agar bisa digunakan untuk manusia tetapi ternyata menyebabkan reaksi lokal yang berat (alergi) sehingga tidak digunakan.

Pada tahun 1909 Theobald Smith di AS mendemonstrasikan *diphtheria toxin* yang dinetralkan antitoksin membentuk *Toxin-Anti-Toxin complex (TAT)* bersifat imunogenik dan tidak menimbulkan reaksi lokal. TAT memiliki dua karakter yang tidak diinginkan sebagai vaksin yaitu toksin yang digunakan bersifat *highly toxic* sehingga bila diinjeksikan dalam jumlah tertentu dapat menyebabkan fatal toksemia dan antitoksin dicampur serum kuda-komponen yang cenderung alergenik bagi individu yang peka. Pada tahun 1913 Schick mendisain uji kulit (*skin test*) untuk mengetahui individu yang peka atau yang telah immun. Toksin difteri akan menyebabkan reaksi radang bila dalam jumlah sangat kecil diinjeksikan intrakutan. *Schick test* meliputi injeksi toksin dosis sangat kecil dibawah kulit lengan bawah dan dievaluasi setelah 48 jam. Hasil positif (ada reaksi radang) mengindikasikan individu peka (*nonimmunity*) dan sebaliknya hasil negatif mengindikasikan individu immun (*antibody neutralizes toxin*). Pada tahun 1929 Ramon mengkonversi toksin difteri menjadi tidak toksik tetapi masih imunogenik yaitu *toxoid* menggunakan *formaldehyde* yang aman bagi manusia.

Pada tahun 1951 Freeman menemukan bahwa galur patogenik (toksigenik) *C. diphtheriae* bersifat lisogenik yaitu bila diinfeksi oleh *temperate B phage*, sedangkan galur non virulen bersifat tidak lisogenik. Sehingga diketahui bahwa gen yang menyandi toksin berada pada *DNA B phage*. Pada awal tahun 1960-an Pappenheimer dan kelompoknya di Harvard melakukan eksperimen untuk mengetahui mekanisme kerja toksin difteri. Mereka menyelidiki efek toksin dalam biakan sel *HeLa* dan dalam *cell-free sistem* menunjukkan bahwa toksin menghambat sintesa protein dengan cara *blocking* transfer asam amino dari

*tRNA* untuk menumbuhkan/memanjangkan rantai polipeptida di ribosom. Mereka menemukan bahwa kerja toksin ini dapat dinetralisir dengan cara memberi terapi dini antitoksin difteri. Sejak diketahui mekanisme kerja toksin ini maka toksin bakteri menjadi *classic model* dari eksotoksin bakteri.

Difteri umumnya terjadi pada anak-anak. Pada era tahun 1920-an di Amerika Serikat setiap tahun terjadi sekitar 150000 kasus dengan jumlah kematian 13000. Setelah imunisasi diperkenalkan maka jumlah kasus menurun menjadi 19000 pada tahun 1945. Antara tahun 1970 – 1979 terjadi rata-rata 196 kasus per tahun. Terjadi 17 kali wabah antara tahun 1959-1980 tetapi tidak ada lagi sejak tahun 1980. Antara tahun 1980-1989 kasus difteri tinggal 24 dan 2 kasus fatal dan 18 kasus pada penduduk usia 20 atau lebih. Mayoritas kasus terjadi pada individu non imun atau *inadequately immunized*.

*Corynebacteria* adalah Gram-positif, aerobik, nonmotil, berbentuk batang dan berkerabat/terkait dengan *Actinomycetes*, tidak membentuk spora atau cabang seperti *Actinomycetes* tetapi memiliki ciri khas berbentuk iregular, tersusun secara *club-shaped* atau *V-shaped* membentuk susunan khas seperti huruf cina. Genus *Corynebacterium* berisi berbagai kuman termasuk yang patogen bagi hewan dan manusia dan saprofit. Beberapa spesies *Corynebacteria* adalah bagian dari flora normal. Spesies yang paling banyak dipelajari adalah *Corynebacterium diphtheriae* penyebab difteri.

### **Corynebacterium diphtheriae**

*C. diphtheriae* adalah Gram positif pleomorfik yang tumbuh dengan baik pada media dengan kondisi oksigen yang ketat. Kolonisasi saluran nafas atas yaitu faring dan hidung dan terkadang juga kulit dapat menyebabkan terjadinya *diphtheria*. Kuman tidak mengakibatkan penyakit sistemik tetapi berupa *pseudomembrane* lokal yang menyebarkan eksotoksin (toksin difteri) secara sistemik dan bersifat fatal dalam waktu lebih dari satu pekan. Karenanya terapi awal berupa antitoksin. Gen yang menyandi toksin dibawa oleh *bacteriophage*



(the *tox* gene). *Corynebacteria* yang tidak terinfeksi faga tsb tidak akan menyebabkan difteri. Penyakit ini telah menjadi penyakit bersejarah yang penting di Amerika Serikat karena keberhasilan imunisasi pada anak-anak (digabung dengan pertusis dan tetanus- DPT) berupa *toxoid* yang akan memproduksi *neutralizing antibodies*. Bila kolonisasi tidak terhambat maka *C. diphtheriae* akan tetap ada sebagai flora normal (yaitu tetap berada pada *carrier*). Imunitas dapat dimonitor dengan *Schick skin test*. Pengobatan bagi penderita non-imun berupa injeksi anti-toksin. Antibiotik dapat diberikan pada keadaan tsb.

Toksin terdiri dari dua tipe polipeptida: satu berikatan dengan sel inang dan satu lagi terinternalisasi dan menghambat sintesa protein. Eksotoksin mengkatalisa perlekatan kovalen *ADP-ribose moiety NADH* pada asam amino *diphthamide* pada *elongation factor 2 (EF2)*. Toksin tidak disintesa jika ada besi sebagai suatu *iron-repressor complex form* yang menghambat ekspresi *tox gene*.

*C. diphtheriae* diidentifikasi dengan *Loeffler's* medium kemudian diwarnai untuk *metachromatic bodies (polyphosphate granules, Babes-Ernst bodies)*. Metakromatik berarti adanya warna berbeda pada *intracellular polyphosphate granules (pink)* dibandingkan warna sel (*blue*). Koloni berwarna hitam khas pada *tellurite* agar karena presipitasi *tellurium* yang direduksi oleh kuman. Produksi eksotoksin dapat pula diuji secara *in vivo* maupun *in vitro*.

Difteri merupakan infeksi saluran nafas atas dengan ciri nyeri tenggorok, demam rendah dan adanya perlekatan membran pada tonsil, faring dan atau hidung. Difteri cepat terbentuk, akut, infeksi dengan demam dengan kelainan patologis lokal dan sistemik. Lesi lokal terbentuk di saluran nafas atas termasuk nekrosis pada sel epitel yang menyebabkan plasma darah bocor ke area tsb dan terbentuk jaringan fibrin diantara sel *C. diphtheriae*. Jaringan membranosa ini menutupi lesi tsb dan disebut pseudomembrane.

Kuman tidak menginvasi jaringan yang lebih dalam-tetapi tetap berada di sel epitel tempat lesi lokal. Di sini kuman memproduksi toksin yang diserap dan disebarkan oleh limfe dan darah ke jaringan yang peka di seluruh tubuh seperti

jantung, otot, saraf tepi, kelenjar adrenal, ginjal, hati dan limpa. Di suatu negara yang masih terjadi difteri terutama pada anak-anak maka individu yang bertahan hidup akan memiliki imunitas adaptif terhadap difteri. Pada periode sebelumnya populasi non imun yaitu penduduk asli Amerika terkena penyakit ini baik anak-anak maupun dewasa dan banyak yang meninggal karenanya. Secara umum dapat dikatakan 1 diantara 10 pasien difteria akan mati terutama pada pasien balita atau diatas usia 40 tahun.

Patogenesis infeksi *Corynebacterium diphtheriae* meliputi dua fenomena yaitu: invasi pada jaringan lokal di tenggorokan dimana terjadi kolonisasi dan perkembangbiakan kuman dan toksigenesis yang toksin kuman yang menyebabkan kematian sel inang karena terjadi penghentian sintesa protein. Meskipun toksin ini bersifat letal tetapi secara patogenesis tidak dapat berdiri sendiri karena penyebaran toksin mutlak didahului invasi pada jaringan lokal.

Dikenal tiga galur *C. diphtheriae* yaitu *gravis*, *intermedius* dan *mitis* – dikelompokkan berdasarkan berat-ringannya menyebabkan penyakit. Semua galur memproduksi toksin yang identik dan mampu mengkoloni tenggorokan. Perbedaan virulensi pada kecepatan memproduksi toksin dan jumlahnya dan perbedaan pada laju pertumbuhan kuman itu sendiri. Galur *gravis* memiliki *generation time (in vitro)* 60 menit, galur *intermedius* 100 menit dan galur *mitis* 180 menit. Galur yang tumbuh lebih cepat khas membentuk koloni besar-besar pada media. Di tenggorokan (*in vivo*), galur yang lebih cepat tumbuh tampak menurunkan kandungan besi lokal lebih cepat pada jaringan yang diinvasinya sehingga mempercepat dan memperbanyak jumlah produksi toksin. Kinetika produksi toksin sejalan dengan kinetika pertumbuhan kuman sehingga makin cepat kuman tumbuh makin cepat level efektif toksin tercapai.

Terdapat dua faktor yang mempengaruhi produksi toksin *C. diphtheriae* yaitu konsentrasi besi ekstrasel dan keberadaan *lysogenic prophage* pada kromosom kuman. Gen yang menyandi toksin terdapat dalam profaga ini tetapi dikendalikan oleh protein represor bakteri. Protein represor diaktifkan oleh besi

sehingga jelas bahwa toksin akan diproduksi dalam jumlah besar hanya bila *lysogenic bacteria* berada dalam keadaan defisiensi.

Pada kultur buatan, faktor utama yang mengendalikan produksi toksin adalah konsentrasi besi anorganik ( $\text{Fe}^{2+}$  atau  $\text{Fe}^{3+}$ ) pada medium. Toksin akan disintesa bila cadangan besi yang didatangkan dari luar telah menipis/habis. Hal ini digunakan oleh industri farmasi untuk memproduksi toksin kemudian dibuat toksoid. Dalam kondisi kelaparan besi *C. diphtheriae* akan memproduksi toksin sekitar 5% dari seluruh protein yang disintesanya-kemungkinan ini juga berlaku secara *in vivo*. Kuman tidak akan memproduksi toksin hingga cadangan besi di jaringan saluran nafas atas menipis. Gen *tox* diatur secara *negative control* dimana molekul repressor yang diproduksi gen *DtxR* diaktivasi oleh besi. Represor aktif akan mengikat operator gen *tox* dan mencegah transkripsi. Bila besi dihilangkan dari repressor (dibawah kondisi pembatasan besi) maka represor menjadi tidak aktif dan transkripsi gen *tox* terjadi. Dalam hal ini besi sebagai *corepressor* karena diperlukan untuk menekan gen *tox*. Hanya galur *C. diphtheriae* lisogenik oleh *beta-phage* spesifik yang memproduksi toksin. Suatu siklus faga litik tidak diperlukan untuk memproduksi atau melepas toksin. Faga tsb mengandung gen yang menyandi toksin. Berbagai uji mutasi faga beta pada galur lisogenik menyebabkan kuman memproduksi berbagai zat non toksik tetapi masih anrtigenik yang disebut *cross-reacting material* (CRM). Molekul CRM lebih pendek dibanding toksin difteri tetapi dapat terjadi reaksi silang karena kemiripan struktur antigeniknya. Adanya CRM ini mengindikasikan bahwa gen *tox* berada di *phage chromosome* dan kemungkinan tidak dalam kromosom bakteri. Meskipun gen *tox* bukan merupakan bagian dari kromosom bakteri tetapi produksi toksin berada dibawah kendali bakteri karena gen *DtxR* berada dalam kromosom bakteri dan juga produksi toksin tergantung metabolisme besi dari bakteri tsb.

Terdapat beberapa spekulasi tentang sejarah alami toksin difteri mengapa kuman memproduksi toksin yang merupakan 5% dari total sintesa proteinnya sebagai penghambat sintesa protein bagi sel eukariot. Kemungkinan toksin berguna membantu kolonisasi pada tenggorokan (atau kulit) dengan cara

membunuh sel epitel atau netrofil. Tidak ada satu bukti pun yang menerangkan peran toksin bagi siklus kehidupan kuman. Keberhasilan imunisasi terhadap difteri secara nyata telah menghilangkan kuman dari kelompok flora normal di tenggorokan dan di faring. Kemungkinan toksin berperan dalam kolonisasi pada tenggorokan individu non imun.

Toksin difteri merupakan eksotoksin yang terdiri dari dua komponen yaitu polipeptida tunggal berisi A (*active*) domain dan B (*binding*) domain. Proteolitik dapat memisahkan *A chain* dari *B chain*. Toksin berikatan dengan reseptor spesifik yaitu *HB-EGF receptor* pada permukaan sel yang peka dan masuk ke dalam sel dengan cara *receptor-mediated endocytosis*. Pengasaman pada vesikel endosom menyebabkan protein tidak melipat (*unfolding*) dan penyisipan segmen ke dalam membran endosomal. Ketika samapai di sitoplasma *A chain* (fragmen A) kembali kepada formasinya semula dan memiliki aktivitas enzimatik. Fragmen A mengkatalisis transfer *ADP-ribose* dari *NAD* ke *eukaryotic elongation factor 2* yang nantinya menghambat sintesis protein. Akhirnya inaktivasi semua molekul EF-2 sel inang menyebabkan kematian sel.

## **Immunitas**

Imunitas adaptif diperoleh karena terpapar sebelumnya oleh *toxin-neutralizing antibody (antitoxin)*. Imunitas pasif *in utero* didapat transplasenta dan dapat bertahan antara 1 - 2 tahun setelah lahir. Pada area endemik dan imunisasi massal tidak dilakukan sebegini besar anak-anak menjadi peka terhadap infeksi. Aktif imunitas juga dapat diperoleh karena infeksi ringan atau oleh galur *low virulence (inapparent infection)* pada bayi yang masih memiliki imunitas dari ibu atau pada orang dewasa yang terinfeksi galur ini. Individu yang sembuh dari difteri dapat tetap terkontaminasi kuman pada tenggorokan atau hidung selama beberapa minggu atau bulan. Di masa lampau penyebaran terutama ditimbulkan oleh *healthy carrier* ini dimana *toxigenic bacteria* tetap terpelihara pada populasi tsb. Sebelum adanya imunisasi massal pada anak angka karier sekitar 5%. Karena tingginya kepekaan anak-anak terhadap infeksi kuman ini maka imunisasi pada

usia dini sangat dianjurkan. Toksoid diberikan 2 atau 3 dosis (berselang 1 bulan) mulai dari usia 3 - 4 bulan. *Booster* diberikan 1 tahun kemudian dan dianjurkan untuk diberikan *booster* selama masa kanak-kanak. Imunisasi umumnya menggunakan *trivalent vaccine* berisi *diphtheria toxoid*, *pertussis vaccine* dan *tetanus toxoid (DPT/DTP vaccine)*. Jarang/tidak adanya difteri menunjukkan tingginya tingkat imunisasi pada anak dan ini dapat mengurangi keberadaan galur toksigenik. Peningkatan kasus difteri pada orang dewasa menunjukkan bahwa orang dewasa tidak imun terhadap kuman tsb karena tidak mendapat booster dalam 10 tahun terakhir. Keadaan serupa terjadi pada tetanus.

Kuman lain yang mirip *C. diphtheriae (diphtheroids)* masuk dalam genus *Corynebacteria* dan *Propionibacteria* ditemukan sebagai flora normal. Isolat kelompok ini berbeda dengan *C. diphtheriae*.

### **Legionellae**

Pada tahun 1976 / 1977, *Legionella pneumophila* dikenal sebagai patogen baru ditemukan oleh *Centers for Disease Control (CDC)* menyebabkan wabah pneumonia, beberapa diantaranya fatal diantara grup (tentara) konvensi *Legionnaires*, karenanya dinamai *Legionnaire's disease*. Bentuk lain penyakit ini sembuh sendiri ditandai dengan mialgia dan tidak ada pneumonia disebut *Pontiac fever*. Selanjutnya dengan cepat *L. pneumophila* menjadi patogen utama di seluruh dunia tetapi sekitar 10 tahun kemudian tidak lagi dominan karena obatnya tersedia yaitu *erythromycin*. Terkadang wabah terbatas *Legionnaire's* terjadi pada penduduk sehat. Tetapi penyakit ini terutama terjadi pada pasien atau lansia dengan respon imun rendah dan dirawat di rumah sakit.

Pada mulanya kuman ini tidak tumbuh pada agar darah, tetapi saat ini dapat dibiak dalam media mengandung besi dan *cysteine*. Isolat primer sulit dari spesimen klinis. Kuman terwarnai secara Gram negatif lemah dan berbentuk batang. Beberapa *Legionellae* seperti *L. micdadei* bersifat tahan asam, tetapi

secara genetik kuman ini berkerabat dengan kuman batang Gram negatif dan bukan *Mycobacteria*.

*Legionella pneumophila* adalah organisme yang tetap hidup dalam kolam air yang tak mengalir.. Pada manusia, dapat hidup sebagai patogen fakultatif intrasel. Sering mengkontaminasi air hangat dan *air conditioning systems* (AC). Juga menjadi kuman utama pada sirkulasi udara dalam ruangan. Bila ditemukan di bangunan, pembersihan cadangan air juga direkomendasikan. Kuman mengkontaminasi udara tetapi tidak ditularkan antar manusia.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Mengapa bakteri *M. tuberculosis* dapat mengenai semua organ tubuh?
2. Problem apa yang dihadapi pada pengobatan TBC?
3. Bagaimana *M. leprae* dapat menimbulkan kerusakan kulit dan jaringan ikat?
4. Penyakit difteri sangat berbahaya karena.....
5. Maraknya penggunaan air conditioned (AC) memicu infeksi Legionella, jelaskan!
6. Jelaskan tentang imunisasi BCG!
7. Jelaskan tentang imunisasi DPT!
8. Sebutkan cara pengobatan TBC!
9. Mengapa penyakit TBC semakin meningkat di era HIV-AIDS?
10. Sebutkan langkah-langkah pencegahan infeksi TBC!

## ENTEROBACTERIACEAE, VIBRIO, CAMPYLOBACTER DAN HELICOBACTER

Kelompok ini terdiri dari beberapa galur *E. coli* dan *Salmonella*, *Shigella* dan *Yersinia enterocolitica* yang secara primer menginfeksi saluran cerna sehingga mereka disebut kuman enterik. Penyakit rematik, Reiter's syndrome dapat didahului oleh paparan *Salmonella*, *Shigella* atau *Yersinia*. Kuman lain yang bukan termasuk *Enterobacteriaceae* yaitu *Campylobacter* dan *Chlamydia* juga menyebabkan Reiter's syndrome. *Yersinia pestis* termasuk kuman zoonosis. Mayoritas kuman enterik yaitu *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Morganella*, *Providencia* dan *Serratia* dapat menyebabkan infeksi oportunistik seperti septikemia, pneumonia, meningitis dan infeksi saluran kemih atau *urinary tract infection* (UTI). Pemilihan antibiotik menjadi rumit karena beragamnya organisme kelompok ini. *Klebsiella pneumoniae* menyebabkan *community-acquired disease* berupa infeksi saluran nafas, *E. coli* dan *Proteus* menyebabkan UTI.

### Isolasi dan Identifikasi

*Enterobacteriaceae* berbentuk batang, Gram-negatif, aerob fakultatif, tidak memiliki *cytochrome oxidase* sehingga reaksi oksidase negatif. Umumnya dapat diisolasi dari feses dan dibiakan pada agar mengandung laktosa dan indikator pH. Koloni yang memfermentasi laktosa akan bersifart asam . *E. coli* memfermentasi laktosa, *Shigella*, *Salmonella* dan *Yersinia* adalah non-fermenter. *Non-pathogenic E. coli* dan kuman enterik laktosa-positif lainnya lazim ditemukan dalam feses. Karena sulit dibedakan dengan *pathogenic E. coli*, maka koloni laktosa-negatif sering merupakan satu-satunya cara identifikasi dari feses. Semua *Enterobacteriaceae* dapat diidentifikasi secara biokimia. Serotipe dapat dilakukan untuk membedakan kuman berdasarkan antigen O (Lipopolisakarida ), H (Flagela) dan K (Kapsul).

## Coliforms

Genus *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* memiliki spesies yang banyak. Bakteri fakultatif basil Gram negatif, semua memfermentasi laktosa kecuali *Proteus*, semua motil kecuali *Klebsiella*. Masing-masing genus memiliki dinding sel khas Gram- negatif yang berisi LPS. Antigen yang dimiliki H (*flagellar*), K (*capsular*) dan O (*somatic*). Kuman yang memiliki *fimbriae* (*common pili*) untuk adhesi. Semua genus memproduksi LPS dan sebagian genus/spesies memproduksi eksotoksin. Secara kolektif basil Gram-negatif ini kecuali *Proteus* disebut *coliforms* karena kemiripan morfologi dan biokimia. Mayoritas adalah flora normal manusia/hewan dan dapat menjadi patogen oportunistik. Penyakit yang ditimbulkan coliforms dan *Proteus* dikelompokkan menjadi 3 yaitu:

1. Infeksi nosokomial sekitar 40% dari semua infeksi nosokomial terutama pada saluran kemih (*E. coli*), luka bedah (*E. coli*), saluran nafas bawah (*Klebsiella*) dan bakteremia (*E. coli*).
2. Infeksi pada pasien compromised, *E. coli* adalah penyebab 40% infeksi meningitis bakterial neonatal.
3. Community acquired infections: *E. coli* 85% pada kasus urethrocystitis, 80% kronis prostatitis bakterial dan 90% pyelonephritis akut. *Proteus*, *Klebsiella* dan *Enterobacter* dapat pula menyebabkan infeksi saluran kemih. *Proteus* infeksi batu ginjal karena memproduksi enzim urease dan menyebabkan alkalinisasi dan supersaturasi urin. *K. pneumonia* 3% pneumonia bakterial dan lebih berat dibanding pneumonia oleh *S. pneumoniae*. *E. coli* dapat pula menyebabkan berbagai bentuk diare.

Secara umum kelompok kuman ini termasuk patogen oportunistik, *E. coli* merupakan kuman terbaik yang dipelajari. Situs infeksi umumnya spesifik untuk tiap serotipe misalnya *Klebsiella* berkapsul tipe 1 dan 2 pneumonia; tipe 8, 9, 10 dan 24 infeksi saluran kemih. Temuan ini mengindikasikan bahwa spesifitas antigen berkorelasi dengan site-specific pathogenicity. *E. coli* dengan K1 antigen



neonatal meningitis. Antigen K1 menyebabkan kuman resisten terhadap fagositosis dan aksi komplemen. Antigen K1 bereaksi silang dengan antigen kapsul dari group B meningococci mengisyaratkan bahwa antigen spesifik digunakan oleh kuman untuk mengenali tempat spesifik infeksi. Pertahanan inang terbukti tidak efektif sehingga infeksi *coliform* dapat terjadi. Flora normal bersifat antagonistik dan mencegah infeksi. Infeksi juga terjadi pada individu dengan pemberian antibiotik jangka panjang dapat menurunkan efektivitas imun (compromise), juga kerusakan barrier anatomis dan imunosupresi.

*Reservoir* multipel yaitu air, tanah, makanan, makanan di rumah sakit, peralatan medis, pakaian petugas dan petugas kesehatan itu sendiri. Diagnosis ditegakkan secara klinis tidak memungkinkan, laboratorium rutin dapat membiakan coliforms dan *Proteus*. Kuman kelompok ini bersifat oksidase negatif, mereduksi nitrat menjadi nitrit, fermentasi glucosa, fermentasi laktosa (kecuali *Proteus*) dan motil (kecuali *Klebsiella*). Berbagai metode identifikasi konvensional dan cepat telah tersedia. Mencuci tangan efektif untuk menurunkan infeksi nosokomial, desinfektan tidak selalu efektif. Vaksin atau antiserum meungkinkan dibuat tetapi belum ada yang digunakan. Antibiotik spektrum moderat hingga luas berguna. Uji kepekaan mungkin diperlukan untuk mengatasi resistensi.

### ***Escherichia coli***

*Escherichia* adalah basil Gram-negatif, memfermentasi laktosa, sebagian besar motil dengan flagela peritrik, dinding sel mengandung LPS, ditemukan sekitar 170 antigen O yang sebagian bereaksi silang dengan *Shigella*, *Salmonella* dan *Klebsiella*. Galur motil memiliki antigen H (flagellar) yang dapat digunakan untuk kepentingan epidemiologi. *Escherichia* juga memiliki antigen K (capsular) serupa dengan antigen Vi pada *Salmonella*. Galur enterotoxigenic juga memiliki colonization factor antigens (CFA/I, CFA/II). Genus *Escherichia* umumnya mengkoloni usus besar sebagai flora normal tetapi sebagian berpotensi sebagai patogen (oportunistik). Penularan antar orang terkait *hygiene* dan sanitasi dan pengolahan makanan.

1. *Enteropathogenic E. coli* (EPEC) merupakan salah satu serotipe yang paling sering berhubungan dengan diare pada bayi. Untuk membedakan dengan galur lain digunakan pelacak DNA. Lesi yang ditimbulkan secara morfologi adalah destruksi mikrovili tanpa invasi kuman (perlekatan). Gejala klinis demam, diare, mual, muntah dan BAB tidak berdarah.
2. *Enterotoxigenic E. coli* (ETEC) juga menyebabkan diare mirip kolera tetapi lebih ringan. Kuman ini juga dikenal sebagai penyebab *travellers diarrhea*. Dua tipe plasmid menyandi toksin yaitu: *Heat labile toxin* serupa *cholerae*, mengaktifasi *adenyl cyclase* dan meningkatkan sekresi air dan ion. *Heat stable toxin* mengaktifasi *guanylate cyclase* sehingga menghambat pengambilan ion dari lumen usus. Pada kedua kasus terjadi diare berair, demam dan mual.
3. *Enteroinvasive E. coli* (EIEC ) menyebabkan disentri yang secara klinis tidak dapat dibedakan dengan *shigellosis*.
4. *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC) umumnya serotipe O157:H7 menyebabkan *hemorrhagic colitis* dengan ciri khas diare berdarah dan mengandung sejumlah leukosit, pasien tanpa demam. Juga dapat menyebar ke dalam darah menyebabkan *systemic hemolytic-uremic syndrome* (anemia hemolitik, trombositopenia dan gagal ginjal). Kuman mampu memproduksi *vero toxin* yang disandi faga lisogenik-yang secara biokimia mirip *shiga toxin* sehingga dikenal sebagai *shiga-like*. *Hemolysin (plasmid-encoded)* juga penting dalam patogenesis.

Seperti disebutkan bahwa keempat macam *E. coli* menyebabkan penyakit yang berbeda tetapi secara diagnosis laboratorium tidak dibedakan, terapi pun didasarkan pada gejala terutama penggantian cairan, antibiotik hanya diberikan jika penyakit berat atau cenderung menjadi sistemik seperti *hemolytic-uremia syndrome*. Perlekatan *E. coli* pada sel inang dibantu oleh dua macam pili utama yaitu *mannose-sensitive* melekat pada manosa yang terdapat dalam glikoprotein dan *mannose-resistant* melekat pada serebrosida pada epitel.

Sejumlah pertahanan inang antara lain asam lambung, motilitas intestinum dan flora normal membantu mengatasi/mencegah infeksi. Faktor genetik juga diduga berperan karena ternyata *fimbriae* bakteri hanya bisa berikatan dengan reseptor khusus. Bayi dapat tercegah dengan mengkonsumsi ASI karena mengandung *neutralizing (non-immunoglobulin) factor*. Infeksi ditularkan antar orang dan bisa juga infeksi nosokomial. Diagnosis klinis galur *enterotoxigenic* dan *enteropathogenic* menyebabkan diare berair dan mual sedangkan galur *enteroinvasive* dan *enterohemorrhagic* feses berdarah, tetapi perlu konfirmasi laboratorium. Infeksi *E. coli* dicurigai jika tidak ada/ditemukan *Salmonella* atau *Shigella* atau parasit intestinum. Kuman mudah diisolasi dengan media rutin. Serotipe diperlukan untuk studi epidemiologi. Pencegahan dengan sanitasi *hygiene* dan pengolahan makanan yang baik, vaksin baru terhadap *fimbriae* mungkin bermanfaat, antibiotik tidak direkomendasikan karena penyakit sembuh sendiri, rehidrasi terpenting.

### ***Shigella***

*Shigella* yaitu *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* semuanya menyebabkan desentri basiler (*shigellosis*) dengan ciri BAB berdarah dan nyeri perut. Kuman menginvasi lapisan epitel tetapi tidak menembus (penetrasi). Desentri timbul dalam 2-3 hari karena kerusakan lapisan tsb, sering disertai penglepasan mukus dan darah dan menarik lekosit ke sana (pus di dalam feses). *Shiga toxin (chromosomally-encoded)* yang bersifat neurotoksik, enterotoksik dan sitotoksik memainkan peran penting. Enterotoksitas membuat penyakit tampak seperti diare. Toksin menghambat sintesa protein bekerja pada ribosom 70S dan melisis 28S rRNA. Penyakit ini terutama terjadi pada anak-anak dan menular secara fekal-oral. Orang dewasa tertular dari anak-anak dan kontaminasi makanan karena kebersihan tangan kurang (*unwashed hand*). Reservoir hanya manusia. Penanganan pertama bila terjadi dehidrasi, diare ringan sering tidak terdeteksi sebagai *shigellosis*. Pasien desentri berat umumnya peka terhadap antibiotik misalnya ampisilin.

*Shigellae* adalah basil, non-motil, Gram-negatif memiliki *heat stable endotoxin* (LPS) yang menjadi ciri khas kuman Gram-negatif. *Shigellae* patogenik terutama karena kemampuannya menginvasi epitel intestinum. *S. dysenteriae* juga memproduksi *heat labile exotoxin* yang bekerja sebagai neurotoksin pada *gray matter* saraf pusat. Disentri adalah infeksi fekal-oral ditularkan via air dan makanan terkontaminasi. Masa inkubasi 1-4 hari bakteri menembus mukosa sel epitel menyebabkan iritasi dinding intestinum, keram dan diare berair-berdarah. Tidak seperti *salmonellae*, *shigellae* bersifat *acid tolerant* sehingga asam lambung tidak memberikan proteksi. Peran protektif terbesar dilakukan oleh flora normal, sekretori IgA dan fagositosis.

Secara epidemiologi *shigellosis* tersebar di seluruh dunia tetapi inang terbatas hanya manusia dan primata. Karena kuman relatif tahan asam maka sejumlah kecil saja sudah dapat menyebabkan penyakit misalnya 10 sel dapat menyebabkan penyakit pada 10% populasi sehat sedangkan 200 sel pada 40% populasi. Makanan dan minuman tercemar merupakan sumber infeksi utama tetapi antar orang juga dapat terjadi karena kecilnya dosis infeksi. Sekitar 60% kasus terjadi pada anak usia 1-10 tahun. Diagnosis klinis adalah diare, demam, feses ada lendir darah, konfirmasi dengan biakan. Sanitasi cadangan air dan buang air besar pada tempatnya dapat mengurangi insiden, tidak ada vaksin, antibiotik masih diperdebatkan karena penyakit dapat sembuh sendiri. Jika perlu dapat diberikan ampisilin atau kombinasi *trimethoprim-sulphamethoxazole*. Jika terjadi dehidrasi penggantian cairan yang hilang merupakan pengobatan terpenting.

### ***Salmonella***

Berdasarkan stugi genetik hanya ada satu spesies *Salmonella* yaitu *Salmonella enterica*. Sebaliknya pada studi antibodi ditemukan lebih dari 2000 tipe antigen. Diantara ribuan ini hanya beberapa tipe yang dikenal sebagai penyakit pada manusia yaitu *S. enteritidis*, *S. cholerae-suis* dan *S. typhi*. Genus *Salmonella* merupakan bagian dari famili *Enterobacteriaceae* berupa basil Gram-

negatif, facultatif aerob dan berflagela (*motile*). Memiliki tiga antigen utama yaitu H atau antigen flagela, O atau *somatic antigen* (bagian dari LPS) dan Vi atau antigen kapsul (dinamai K pada *Enterobacteriaceae* lainnya). *Salmonellae* juga memiliki endotoksin LPS yang khas bagi bakteri Gram-negatif yang tersusun dari polisakarida O (O antigen), inti R dan *endotoxic inner lipid A*. Endotoksin menimbulkan demam, mengaktivasi komplemen, kinin dan *clotting factors*.

*Salmonellosis* adalah infeksi *salmonella* oleh berbagai serotipe (tersering *S. enteritidis*) ditularkan dari makanan terkontaminasi seperti ayam dan telur, tidak memiliki *reservoir* manusia dan menimbulkan gastroenteritis (muntah dan feses tak berdarah). Penyakit umumnya sembuh sendiri dalam 2-5 hari. Seperti *Shigella*, kuman menginvasi epitel dan tidak menimbulkan infeksi sistemik. *Salmonellosis* umumnya tanpa komplikasi dan tidak perlu antibiotik kecuali jika terjadi septikemia yang disebabkan oleh *S. cholerae-suis*.

Infeksi salmonella terberat adalah *typhoid (enteric fever)* yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, terutama di negara berkembang. Kuman ditularkan dari *reservoir* manusia atau dari cadangan air atau kontaminasi makanan. Awalnya invasi pada epitel intestinum, selama fase akut timbul gejala gastrointestinal. Dalam beberapa pekan kuman menembus dan tersebar di darah dalam makrofag sehingga timbul gejala sistemik. Septikemia biasanya temporer kemudian kuman menetap di kandung empedu. Kuman berkembang biak dalam sistem *reticuloendothelial* kemudian masuk kembali (*re-enter*) ke intestinum menyebabkan gejala gastroenteritis (termasuk diare), masa inkubasi sekitar 10-14 hari. Organisme masuk kembali ke dalam intestinum beberapa minggu sehingga gejala gastroenteritis (termasuk diare) muncul lagi. Antigen Vi (kapsular) memegang peran utama dalam patogenesis. Pasien *carrier* yang bekerja sebagai pengolah/penyaji makanan beresiko menularkan. Antibiotik spektrum moderat-luas sangat penting, gastroenteritis dengan mengganti cairan yang hilang, sedangkan vaksin tidak efektif dan tidak umum digunakan.

Beberapa pertahanan inang yang penting adalah faktor gaster yaitu asam lambung dan laju pengosongannya yang mengurangi kuman yang berhasil masuk ke intestinum, faktor intestinum yaitu motilitas, flora normal, jumlah mukus, sekret IgA spesifik terhadap *Salmonella* dan komponen antigennya mempengaruhi kolonisasi dan penetrasi, faktor non spesifik seperti nutrisi, keberadaan *iron-binding protein* dan enzim lisozim juga mempengaruhi kemampuan hidup *Salmonella*. Diagnosis secara klinik seringkali sulit karena mirip penyakit diare. Identifikasi laboratorium menggunakan media standar atau identifikasi cara cepat. *Salmonellae* bersifat motil, tidak memfermentasi laktosa dan memproduksi H<sub>2</sub>S. Tes serologis digunakan untuk studi epidemi.

Sanitasi penting karena kuman tertelan dari makanan atau minuman terkontaminasi, pengobatan hewan juga dapat mengurangi transmisi ke manusia. *Hygiene* pengolah dan penyaji makanan juga penting.

### ***Yersinia***

*Yersinia enterocolitica* adalah penyebab utama gastroenteritis terutama di Skandinavia dan Amerika Serikat. Kuman ini invasif dan umumnya tidak menyebar sistemik. Ciri khas gejalanya adalah diare, demam dan nyeri perut. Bakteriemia dapat juga terjadi. Kuman ditularkan karena kontaminasi makanan minuman oleh feses hewan atau karena memakan produk daging. Paling baik diisolasi dengan *cold enrichment* karena kuman hidup pada suhu ini-yang lain tidak. Gejala serupa tapi lebih ringan disebabkan *Y. pseudotuberculosis*. Antibiotik dianjurkan.

### **Vibrio**

Kuman ini adalah batang Gram-negatif, berbentuk koma, anaerob fakultatif dan oksidase positif. Nama *Vibrio* dari bahasa Latin karena berbentuk batang kurva dengan flagela tunggal polar tampak bergetar. *V. cholerae* pertama kali diisolasi dalam biakan murni oleh Robert Koch pada tahun 1883. *V. cholerae* menyebabkan kolera yang didefinisikan sebagai gangguan metabolisme sel epitel

intestinum. Kolera disebabkan enterotoksin (*cholera*) poten pada sanitasi buruk. Manusia satu-satunya inang dan telah terjadi 6 kali pandemi. Terdapat dua biotipe *V. Cholerae* yaitu: Classic dan El Tor dan 3 serotipe (Ogawa, Inaba dan Hikojima). Kuman membutuhkan media sederhana bila dibiak, ditemukan di feses atau sumber air terkontaminasi. Ditularkan via air minum. Kuman hidup di air dan juga air garam. Makanan yang terkontaminasi air juga merupakan sumber infeksi. Penyakit terutama di negara berkembang, di negara maju mengenai pelancong terutama setelah mengonsumsi makanan laut. Kuman melekat pada epitel intestinum dan tidak menembusnya. Adhesi pada mikrovilli penting pada patogenesis.

*Cholera* (toksin kolera) disandi oleh kromosom dan memiliki dua subunit (A dan B). Subunit B berikatan dengan gangliosida pada permukaan sel epitel sehingga memungkinkan internalisasi subunit A. Subunit B berperan sebagai *hydrophobic channel* dimana subunit A menembusnya. Subunit A mengkatalisa *ADP-ribosylation* dari kompleks regulator yang mengaktifkan aktivitas *adenylate cyclase* pada membran sel epitel usus. Kelebihan produksi *cyclic AMP* menstimuli sekresi massif air dan ion ke dalam lumen usus. Dapat terjadi dehidrasi dan kematian bila tidak segera diatasi, sedangkan terapi antibiotik bersifat tambahan. Vaksinasi hanya efektif sebagian terutama bagi pelancong internasional dan karenanya tidak dianjurkan. *Vibrio parahemolyticus* umumnya ditularkan melalui makanan laut. Kuman tumbuh baik pada lingkungan dengan konsentrasi garam yang tinggi. Diare tidak berdarah dapat terjadi tetapi tidak seberat kolera.

Genus *Vibrio* bakteri batang kurva Gram negatif, motil dengan flagela tunggal, peka terhadap asam tetapi tahan terhadap basa (pH 9.0-9.6). Biotipe El Tor kurang toksik tetapi mengkolonisasi lebih baik dan lebih resisten terhadap lingkungan. Peka terhadap asam maksudnya diperlukan jumlah besar kuman untuk dapat menginfeksi misalnya  $10^{11}$  *vibrio* per oral tidak dapat menimbulkan penyakit, tetapi bila orang tsb diberi bikarbonat (basa) inokulasi hanya perlu  $10^4$  sel. Kolera menyerang intestinum, kuman menembus lapisan mukus dan melekat

pada sel mukosa kemudian memproduksi toksin. Enterotoksin *cholera* poten adalah protein 84 kD terdiri dua domain utama domain A sebagai aktivitas biologinya dan domain B berikatan dengan reseptor. Pengikatan domain B pada reseptor menyebabkan penetrasi peptida A1 yang secara enzimatik mentransfer *ADP-ribose* dari *NAD* ke *GTP regulatory protein*. Hal ini menyebabkan aktivasi *adenylate cyclase* dan kelebihan produksi *cyclicAMP* yang mengakibatkan hipersekresi klorida dan air. Pasien kolera dapat mengeluarkan 20 liter cairan per hari bila terinfeksi  $10^8$  vibrio per mL. Asam lambung berperan penting pada pertahanan inang juga genetik karena toksin harus mengikat reseptor spesifik. Sekresi antitoksin IgA mungkin juga berperan. Pola epidemi kolera dapat berupa endemik, neoepidemi dan *limited outbreaks*. Penularan utama via air tercemar feses manusia, *carrier* dangat jarang. Diagnosis klinis gejala gastrointestinal dan feses seperti cucian beras adalah diagnosis *presumptive*, pemeriksaan langsung/apusan dari feses mungkin tampak vibrio. Isolasi *V. cholera* pada agar selektif *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose* (TCBS). Sanitasi merupakan cara pengendalian utama. Vaksin eksperimental menggunakan modified strain yaitu Texas Star, memproduksi toksin yang memiliki domain B tetapi tidak punya domain A. Jika menelan vaksin ini akan diproduksi sIgA yang berfungsi mencegah perlekatan. Saat ini sedang diujikan vaksin kolera diinkorporasikan kedalam french fries. Terapi utama adalah mengembalikan cairan dan elektrolit. Pasien meninggal karena dehidrasi. Antibiotik spektrum moderat atau luas dapat digunakan untuk mengurangi kuman yang hidup.

### **Campylobacter dan Helicobacter**

Merupakan dua kelompok kuman Gram-negatif yang berbentuk kurva/koma dan spiral yang secara genetik berkerabat. Kuman *Campylobacter* paling sering menyebabkan penyakit pada manusia adalah *C. jejuni*. Kuman menginfeksi saluran intestinum beberapa hewan (termasuk sapi dan domba) dan menjadi penyebab utama abortus pada hewan tsb. Kuman ditularkan ke manusia melalui produk daging dan susu. Diare berair dominan tetapi sering pula terjadi desentri. Kuman bersifat invasif tetapi tidak sekuat *Shigella*. Terjadi gejala



malaise, demam dan nyeri perut. Sejumlah kecil kasus terjadi bakteriemia. Kuman bersifat mikroaerofilik dan tumbuh baik pada suhu 42°C, diisolasi dengan media selektif. Boleh diobati dengan antibiotik tetapi umumnya penyakit sembuh sendiri. Infeksi *Campylobacter* lebih sering dibandingkan infeksi gabungan *Salmonella* dan *Shigella*. Di Amerika Serikat terjadi 2 juta kasus per tahun dan mayoritas di kalangan mahasiswa. *Campylobacter* adalah bakteri berbentuk batang-kurva (campylo dari bahasa Yunani berarti kurva), mikroaerofilik dan motil, memiliki LPS *endotoxin*. Terdapat sekitar 50 *heat-labile* antigen K (*capsular*) dan H (*flagellar*) dan 60 antigen *heat-stable* O (*somatic*) pada berbagai spesies *Campylobacter*. Kuman mampu menggunakan asam amino dan siklus asam sitrat intermediat untuk tumbuh. *C. jejuni* tumbuh baik pada suhu 42°C.

Sejumlah kecil inokulum yaitu kurang dari 800 sel sudah dapat menyebabkan penyakit pada orang sehat. Inkubasi 2-4 hari dimana kuman berbiak dalam intestinum dan mencapai jumlah setara infeksi *Salmonella* dan *Shigella* ( $10^6$ - $10^9$  per gram feses). Gejalanya mirip enteritis akut dengan demam, diare, mual dan nyeri perut. Penyakit umumnya sembuh sendiri tetapi dapat juga bertahan lebih dari satu minggu. *C. jejuni* mampu memproduksi enterotoksin yang sama dengan toksin kolera dan *Escherichia coli*. Pertahanan inang belum jelas diketahui kemungkinan sekresi IgA dan asam lambung berperan. Genus *Campylobacter* terdistribusi secara luas pada sapi, domba, anjing, kucing dsb sebagai flora normal. Infeksi pada manusia karena tertelan air, susu atau makanan mentah. Wabah pernah dilaporkan akibat mengkonsumsi udang mentah. Diagnosis klinis sulit karena gejala tidak spesifik. Isolasi memerlukan metode khusus yaitu ditumbuhkan pada 5% O<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub> pada suhu 42°C. Pengecatan Gram dari feses mungkin terlihat kuman berbentuk kurva.

Sanitasi berupa BAB pada tempatnya, pengolahan makanan yang bersih dapat mencegah penyakit, tidak ada vaksin, *Erythromycin* atau *tetracycline* dapat digunakan pada kasus berat atau kasus kronis. Dapat menyebabkan gastroenteritis, *colitis* dan *Guillain-Barre Syndrome*. *C. jejuni* adalah penyebab utama diare bersama rotavirus dan *enterotoxigenic E. Coli* di seluruh dunia. *Reservoir* primer

adalah hewan, manusia terinfeksi karena tertelan. Sumber infeksi paling sering adalah ayam yang diolah tidak benar, kontaminasi air dan susu tak terpasteurisasi juga sering terjadi. Penyakit dimulai adanya nyeri perut yang mirip apendisitis akut, diikuti diare dengan tinja disertai darah dan pus. Demam sering ada. Mekanisme virulensi belum sepenuhnya diketahui, tampaknya adhesi memegang peran penting dan adanya darah dan pus mengindikasikan adanya invasi sel/jaringan. Sitotoksin juga ditemukan. Sindroma *Guillain-Barre* merupakan *immune-mediated sequela* dari infeksi *Campylobacter* dimana lapisan *myelin* berbagai saraf tepi rusak. Pemulihan bisa memakan waktu hingga 6 bulan.

*Helicobacter pylori* telah diketahui menjadi penyebab utama tukak lambung. Kuman hidup secara kronis pada mukosa lambung. Biakan merupakan metode diagnosis yang paling disukai tetapi sejumlah kasus tidak dapat teridentifikasi. Kuman khas memproduksi urease yang dapat membentuk amonia dan karbon dioksida. Produk gas ini membantu identifikasi kuman. Urease diproduksi dalam jumlah besar yang secara langsung dapat dideteksi pada sampel mukosa setelah endoskopi. Selain itu alternatif dengan CO<sub>2</sub> yang dilabel pada <sup>13</sup>C atau <sup>14</sup>C pada udara yang keluar dari nafas. Produksi ammonia merupakan patogenesis yang secara lokal menetralsir asam lambung. Terapi antibiotik dapat menghilangkan kuman, tukak sembuh dan tidak berulang.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Mengapa bakteri *E.coli* menjadi penyebab utama infeksi saluran kemih?
2. Jelaskan beberapa galur *E.coli* !
3. Jelaskan perbedaan diare karena *E.coli* dan desentri?
4. Jelaskan diare karena Vibrio!
5. Selain merugikan, *E.coli* juga menguntungkan, jelaskan!
6. Jelaskan tentang penyakit yang ditimbulkan Helicobacter dan Campylobacter!
7. Sebutkan faktor virulen kelompok bakteri Enterobacteriaceae!
8. Prinsip pencegahan infeksi Enterobacteriaceae?
9. Prinsip terapi diare?
10. Jelaskan faktor virulen Salmonella!

## BACILLUS

Bakteri basil Gram-positif pembentuk spora meliputi dua genus yaitu *Bacillus* dan *Clostridium*. Basil ini melimpah (*ubiquitous*) di alam karena kemampuan sporanya hidup bertahun-tahun di alam. *Bacillus* bersifat aerob sedangkan *Clostridia* bersifat anaerob. Mayoritas dua kelompok bakteri ini tidak menyebabkan penyakit pada manusia kecuali *Anthrax* yang disebabkan *Bacillus anthracis*, keracunan makanan karena *Bacillus cereus*. Penyakit oleh *Clostridia* disebabkan karena toksin seperti tetanus oleh *Clostridium tetani*, botulism oleh *Clostridium botulinum*, gangren gas oleh *Clostridium perfringens* dan *pseudomembranous colitis* oleh *Clostridium difficile*.

Genus *bacillus* berukuran  $1 \times 3-4 \mu\text{m}$ , aerob, jika terbentuk spora maka spora berada di tengah sel, menyusun formasi rantai, mayoritas bersifat saprofit di tanah, air dan udara seperti *Bacillus cereus* dan *Bacillus subtilis*. Patogen pada serangga yaitu *B. cereus* dapat memproduksi enterotoksin yang menyebabkan keracunan makanan. Patogen utama pada genus ini adalah *B. anthracis*.

Koloni *B. anthracis* bulat dan mengkilat seperti pecahan kaca "*cut glass*", jarang menghemolisis tetapi menghidrolisis gelatin. Bakteri tumbuh dengan memanfaatkan sumber nitrogen dan karbon sederhana. Bila membentuk spora maka spora ini tahan terhadap panas, kekeringan dan desinfektan. *B. anthracis* menyebabkan infeksi pada herbivora seperti kambing, sapi, kuda dsb dengan *port d'entry* dari mulut dan saluran cerna. Manusia terinfeksi karena terkena bakteri yang mengkontaminasi produk dari herbivora tersebut. Paling sering melalui luka di kulit yang disebut *cutaneous anthrax*, jarang menembus mukosa yang mengakibatkan *gastrointestinal anthrax* atau inhalasi spora yang menyebabkan *inhalation anthrax* pada paru-paru. Paling sering bakteri ini menginfeksi pada bentuk spora. Kemudian begitu mencapai jaringan, spora akan berubah menjadi bentuk vegetatif dan bermultiplikasi. Bakteri ini dapat menimbulkan edema gelatinosa dan menyebar ke pembuluh limfatik. *B. anthracis* yang tidak

memproduksi kapsul adalah bakteri yang tidak virulen. Kapsul *poly-D-glutamic acid* bersifat antifagosit. Gen penyandi kapsul ini berada di plasmid.

Toksin *anthrax* tersusun atas tiga protein yaitu: *protective antigen* (PA), *edema factor* (EF) dan *lethal factor* (LF). PA berikatan dengan reseptor pada permukaan sel diikuti aktivasi proteolitik oleh EF dan LF membentuk suatu *membrane channel*. EF memiliki sifat *adenylyl cyclase*, bersama PA membentuk *edema toxin*. LF dan PA membentuk *lethal toxin* yang merupakan faktor virulen utama penyebab kematian pada pasien. *Inhalation anthrax* (*wool sorter's disease*), adalah para pekerja di tempat sortir bulu domba terhirup spora ke dalam paru-paru difagosit oleh sel fagosit, kemudian masuk ke limfonodus mediastinum dimana stadium germinasi atau berubah menjadi bentuk vegetatif. Selanjutnya bakteri memproduksi toksin yang menyebabkan perdarahan di mediastinum dan sepsis yang sangat fatal. Pada waktu sepsis, jumlah bakteri di darah mencapai  $10^7/m$ . *Anthrax* inhalasi ini memiliki masa inkubasi hingga 6 minggu. Jika diagnosis tidak segera ditegakkan maka angka kematian sangat tinggi. Gejala klinis awal *anthrax* inhalasi berhubungan dengan perdarahan, nekrosis dan edema pada mediastinum yaitu nyeri substernal yang dapat dilihat dengan pemeriksaan rontgen berupa pelebaran mediastinum. Kemudian terjadi efusi pleura dengan gejala batuk. Sepsis dapat terjadi dan kemungkinan dapat menyebar secara hematogen ke saluran cerna menyebabkan ulkus usus atau menyebar ke meningen menyebabkan meningitis.

Sekitar 95% kasus pada manusia adalah *cutaneous anthrax* dan 5% *inhalation* sedangkan *gastrointestinal anthrax* sangat jarang terjadi. Jika terjadi maka gejala klinisnya adalah nyeri perut, muntah dan diare berdarah. Di Amerika Serikat pernah terjadi kasus bioterorisme dimana *anthrax* dijadikan senjata menyebabkan 11 kasus *inhalation* dan 11 kasus *cutaneous*. Lima pasien *inhalation* mati, lainnya selamat. *Cutaneous anthrax* umumnya mengenai lengan atau tangan dan seringkali menyebar ke muka dan leher. Suatu papula yang gatal akan terbentuk dalam waktu 1–7 hari setelah masuknya bakteri vegetatif atau spora melalui lecet di kulit. Bentuk lesi awal mirip gigitan serangga kemudian

dengan cepat berubah menjadi vesikel, lalu terbentuk nekrosis. Diameter lesi sekitar 1–3 cm dengan bagian sentral hitam yang disebut (*eschar*). Limfangitis dan limfadenopati dan gejala sistemik seperti demam, malaise dan sakit kepala dapat terjadi. *Eschar* akan terbentuk sempurna pada hari 7–10. Kemudian akan mengering dan menimbulkan jaringan parut (*scar*). Sekitar 20% *cutaneous anthrax* dapat menjadi sepsis termasuk infeksi meningitis dan kematian.

Spesimen dapat diambil dari darah, pus atau sputum. Pemeriksaan preparat apus dapat dilakukan dengan pewarnaan *immunofluorescence*. Pada biakan darah, koloni tidak bersifat hemolitik, berwarna abu-abu hingga putih dengan tekstur kasar dengan dasar seperti gelas.

Berbagai antibiotika dapat digunakan dengan catatan harus segera diberikan. Saat ini digunakan *Ciprofloxacin* sebagai pengganti terapi sebelumnya *penicillin* G dikombinasi dengan *gentamicin* atau *streptomycin*. Profilaksis misalnya pada keadaan serangan senjata biologi *anthrax* maka diberikan *ciprofloxacin* atau *doxycycline* selama 4 minggu dan 3 dosis vaksin atau antibiotik diberikan selama 8 minggu tanpa diberi vaksin.

Tanah dapat terkontaminasi *anthrax* dari bangkai binatang yang mati karena *anthrax*. Spora dapat tumbuh menjadi vegetatif pada pH 6.5. Pencegahan dapat dilakukan dengan meminimalisir kontak dengan hewan yang dicurigai mengandung *anthrax*. Pengendalian dapat dilakukan dengan: Membakar atau mengubur bangkai hewan yang terinfeksi, dekontaminasi produk hewan umumnya dengan autoklaf, menggunakan pakaian pelindung dan sarung tangan jika menangani hewan yang potensial menularkan dan imunisasi hewan dengan *live attenuated vaccines*, termasuk imunisasi manusia yang beresiko tinggi.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan ciri khas famili Bacillaceae!
2. Diantara sedikit kelompok Bacillaceae, bakteri *B. anthracis* sangat berbahaya, mengapa?
3. Jelaskan patogenesis infeksi antraks!
4. Prinsip terapi pasien terinfeksi antraks!
5. Apa hubungan antraks dengan hewan ternak terutama kambing!

## ANAEROB DAN PSEUDOMONAS

Bakteri anaerob obligat tidak dapat hidup bila ada oksigen (*high oxidation-reduction potential*). Bakteri umumnya (bakteri aerob), selama metabolisme memproduksi toxic bi-products dari oksigen yaitu radikal superoksida dan hidrogen peroksida. Kuman anaerob sejati tidak memiliki enzim superoxide dismutase dan katalase yang dapat mendetoksifikasi kedua radikal tersebut.

Kuman anaerob tidak dapat tumbuh pada jaringan sehat yang kaya oksigen. Bila terjadi cedera yang mengakibatkan pasokan darah (oksigen) ke jaringan tersebut berkurang, keadaan ini memberi kesempatan untuk tumbuhnya bakteri anaerob oportunistik. Infeksi yang terus berlangsung di tempat tersebut dapat memfasilitasi infeksi semua jenis kuman anaerob (infeksi anaerob polimikroba).

Hampir semua flora normal anaerob tidak membentuk spora (non-spore former). Infeksi yang terjadi pada manusia umumnya berasal dari bakteri jenis ini. Akan tetapi suatu luka dapat terkontaminasi oleh bakteri anaerob pembentuk spora seperti clostridia yang umumnya hidup di lingkungan (tanah). Bakteri anaerob non spora tidak memproduksi eksotoksin akan tetapi sebaliknya untuk bakteri anaerob pembentuk spora.

Flora normal anaerob terdapat dalam jumlah besar di usus (95-99% dari total bacterial mass) dan sebagian terdapat di mulut serta saluran urogenital. Infeksi bakteri anaerob seperti *Enterobacteriaceae* (anaerob fakultatif) dan *Bacteroides fragilis* paling sering terjadi karena pembedahan perut atau adanya luka pada usus karena sebab lainnya. Kuman tersebut merupakan komponen kecil dari usus tetapi paling sering menyebabkan infeksi oportunistik.

### Problematika Identifikasi Bakteri Anaerob

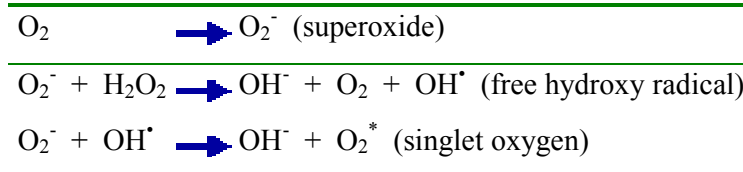
1. Sering berasal dari flora normal sehingga biakan harus benar-benar dapat membuktikan tidak adanya kontaminan



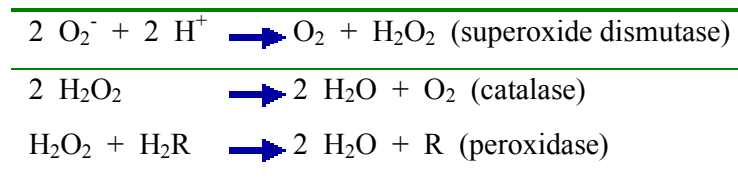
2. Bila udara masuk selama pengambilan spesimen atau pada waktu transpor maka kuman tidak dapat diisolasi/ditumbuhkan
3. Pertumbuhan bakteri anaerob umumnya bersifat slow growth (fermentasi tidak efisien) yang berarti isolasi memerlukan waktu beberapa hari.

Pada laboratorium mikrobiologi klinik, identifikasi bakteri anaerob dapat dilakukan dengan dua metoda yaitu biochemical systems untuk mendeteksi aktifitas metabolisme dan kromatografi gas untuk mendeteksi produk fermentasi yang mudah menguap (volatile) seperti short chain fatty acids atau alcohol.

Bakteri anaerob tersebar luas di alam (di tanah) dan sebagian menjadi bagian dari flora normal. Kepekaan kuman anaerob terhadap oksigen dipengaruhi beberapa hal termasuk kemampuan secara genetik untuk mensintesa beberapa enzim seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase dan berbagai peroksidase. Tanpa enzim-enzim tersebut maka produk oksigen seperti superoksida, *hydroxy radical* dan *singlet oxygen* akan merusak struktur sel. Oksigen reaktif ini diproduksi selama metabolisme sebagaimana skema berikut ini:



Tampak bahwa superoksida merupakan bahan bagi terbentuknya hydroxy radical dan singlet oxygen, karenanya bakteri anaerob memiliki enzim yang dirancang untuk mengeliminasi superoksida tersebut yaitu enzim superoxide dismutase. Sayangnya enzim superoxide dismutase sendiri memproduksi zat berbahaya yaitu hydrogen peroxide yang harus dieliminasi oleh enzim lain (katalase dan peroksidase) sebagaimana skema berikut:



## Relevansi Medis Bakteri Anaerob

Bakteri anaerob berspora dan non spora yang penting dalam bidang kedokteran antara lain:

- Batang Gram negatif yaitu *Fusobacterium* dan *Bacteroides* seperti *B. fragilis*
- Batang Gram positif yaitu *Actinomyces*, *Arachnia*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* dan *Propionibacterium*
- Kokus Gram positif yaitu *Peptostreptococcus* dan *Peptococcus*
- Kokus Gram negatif yaitu *Veillonella*, *Acidominococcus*

Fakta menunjukkan bahwa sebagian besar flora normal pada manusia adalah bakteri anaerob. Bukti ini mengindikasikan bahwa infeksi yang ditimbulkan oleh bakteri anaerob akan menjadi masalah serius. Berbagai genus bakteri anaerob dapat menyebabkan infeksi pada berbagai bagian tubuh. Hampir semua flora anaerob bukan merupakan bakteri patogen tetapi termasuk bakteri oportunistik-bila ada kesempatan, kuman akan menginfeksi dan infeksinya seringkali mengancam jiwa. Infeksi umumnya terjadi manakala terdapat truma, luka atau pembedahan. Prinsip umum bahwa infeksi terjadi manakala penghalang alami (natural barrier) hilang sehingga bakteri dapat masuk ke tempat yang semestinya bebas hama (steril). Manifestasi penyakit yang ditimbulkan oleh infeksi kuman anaerob antara lain: infeksi intraabdominal, infeksi paru-paru, infeksi pelvis, abses otak, infeksi kulit dan jaringan ikat, infeksi oral dan dental, bakteremia dan endokarditis. Pada umumnya pengobatan infeksi bakteri anaerob lebih sulit, hanya antimikroba dengan spektrum sedang hingga luas yang efektif.

## Clostridium

*Clostridium* merupakan kelompok bakteri berbentuk batang, anaerobik, gram-positif. Mayoritas bakteri ini motil dengan flagela *peritrichous*. Jika membentuk spora maka posisinya di sentral, subterminal atau terminal. Sebagian memiliki kemampuan mendekomposir protein atau memproduksi toksin dan

sebagian memiliki kemampuan keduanya. Habitat alami adalah di tanah dan di usus manusia atau hewan sebagai saprofit. Spesies yang patogen dapat menyebabkan botulism, tetanus, gangren gas dan *pseudomembranous colitis*.

*Clostridium* tumbuh dalam suasana anaerob seperti dalam *blood-enriched media*, hanya sebagian kecil yang *aerotolerant* dan hidup pada keadaan ada sedikit oksigen. Koloni *C. perfringens* berukuran besar sedangkan koloni *C. tetani* berukuran kecil. Sebagian *Clostridium* mampu membentuk zona hemolisis. *C. perfringens* khas memperlihatkan zona hemolisis multipel di sekitar koloni. *Clostridium* dapat memfermentasi berbagai karbohidrat dan mampu mencerna protein. *Clostridium* memiliki antigen yang bersifat umum dan spesifik yang dapat diidentifikasi dengan uji *precipitin*.

*Clostridium botulinum* menyebabkan botulism, sporanya tahan panas hingga 100°C dalam beberapa jam, tetapi dapat hilang kemampuan resistensi panas ini bila dimasukkan dalam larutan asam atau tinggi garam. Selama fase pertumbuhan dan autolisis, bakteri akan menyebarkan toksin ke lingkungan. Ada 7 toksin yaitu A-G. Toksin A, B dan E serta kadang-kadang F adalah penyebab utama botulism pada manusia. Toksin A dan B berhubungan dengan berbagai makanan, sedangkan toksin E berhubungan dengan ikan, toksin C dengan burung. Berat molekul toksin adalah 150,000 Dalton yang tersusun atas 100,000 dan 50,000 yang dihubungkan dengan jembatan disulfida. Toksin botulinum akan diserap usus dan berikatan dengan reseptor presinaptik pada membran motor neuron saraf tepi dan saraf kranial. Toksin tersebut mencegah pelepasan *acetylcholine* sehingga kontraksi tidak terjadi dan paralisis. Toksin akan rusak pada suhu 100°C selama 20 menit.

Gejala akan timbul dalam 18–24 jam setelah tertelan makanan yang mengandung toksin tersebut, menimbulkan gangguan visual seperti penglihatan ganda, kehilangan kemampuan menguap, sulit bicara, paralisis bulbar progresif dan dapat terjadi kematian karena paralisis nafas atau henti jantung (*cardiac arrest*). Gejala gastrointestinal tidak menonjol, demam tidak terjadi bahkan pasien

tetap sadar saat sebelum meninggal. Angka mortalitasnya tinggi. Pasien yang sembuh tidak memiliki antibodi terhadap toksin tersebut.

*Infant botulism* umumnya terjadi pada bulan pertama sehingga susah makan, lemah dan paralisis (*floppy baby*). Penyakit ini merupakan salah satu penyebab *sudden infant death syndrome*. *C. botulinum* dan toksin botulinum ditemukan di feses tetapi tidak di serum yang menunjukkan bahwa spora terdapat pada makanan dan produksi toksin terjadi di usus. Toksin dapat dideteksi dengan *passive hemagglutination* atau *radioimmunoassay*.

Antitoksin poten diproduksi dari serum kuda yaitu trivalen A, B, E, diberikan secara intravena. Ventilasi bila perlu bantuan nafas diperlukan. Kedua tindakan tersebut dapat menurunkan angka kematian dari 65% menjadi 25%. Meskipun *infant botulism* umumnya sembuh dengan terapi suportif, tetapi pemberian antitoksin dianjurkan. Kebersihan dan pengolahan makanan yang baik yaitu merebus/memanaskan 100 °C hingga 20 menit sangat dianjurkan. Makanan kaleng seperti daging harus benar-benar bersih dari kemungkinan toksin bakteri ini dan jika mungkin dapat dipanaskan sebelum dikonsumsi. Toksin ini juga sering dijadikan sebagai senjata biologi.

*Clostridium tetani* penyebab tetanus, tersebar di seluruh dunia pada tanah yang terkontaminasi kotoran hewan terutama kuda. Semua galur memiliki antigen somatik O dan memproduksi neurotoksin yang disebut tetanospasmin dengan berat molekul 150.000 Dalton yang dihubungkan jembatan disulfida dari dua komponen 100.000 dan 50.000 Dalton. Mula-mula toksin berikatan dengan reseptor pada membran presinaptik pada motor neuron, kemudian berpindah secara *retrograde* ke *axonal transport sistem* pada *spinal cord* dan batang otak (*brain stem*). Toksin menyebar ke ujung sel inhibitor termasuk *glycinergic interneurons* dan *aminobutyric acid-secreting neuron* dari batang otak menyebabkan degradasi *synaptobrevin* sehingga terjadi hambatan pelepasan *glycine* dan *gama-aminobutyric acid* tetapi tidak terjadi hambatan motor neuron sehingga terjadi hiperefleksi, spasme otot dan paralisis spastik dan dapat

mematikan. *C. tetani* bukan organism invasif, infeksi diawali dari luka, luka bakar, potongan *umbilicus* atau luka operasi yang tercemar spora. Germinasi spora menjadi bentuk vegetatif akan menghasilkan toksin dengan dukugan jaringan nekrosis, kalsium dan luka bernanah semua dalam keadaan rendah oksigen. Masa inkubasi sekitar 4–5 hari hingga beberapa pekan. Gejala klinis khas adalah kontraksi tonik dari otot lurik. Kekakuan otot pertama terjadi di area infeksi kemudian pada otot rahang terjadi trismus atau *lockjaw* sehingga mulut tidak dapat membuka. Stimulus apapun dapat memicu spasme general. Pasien tetap sadar dan merasakan sakit, kematian terjadi karena kegagalan nafas. Diagnosis ditegakan berdasarkan gejala klinis dan riwayat luka. Diagosis banding adalah keracunan *strychnine*. Biakan pada media anaerobik. Pengobatan tidak memuaskan sehingga pencegahan menjadi sangat penting yaitu dengan imunisasi toksoid, penanganan luka yang tepat, pemberian antitoksin profilaksis dan pemberian penisilin. Injeksi intramuskuler 250–500 unit *human antitoxin (tetanus immunoglobulin)* memberi perlindungan selama 2-4 pekan. Pasien tetanus harus diberi *muscle relaxant*, sedatif dan nafas bantu serta dosis tinggi antitoksin 3000–10,000 unit intravena terutama berguna pada tetanus neonatal. *Debridement* sangat penting untuk menghilangkan jaringan nekrosis yang merupakan tempat subur berkembangnya bakteri ini. Pemberian oksigen hiperbarik tidak menolong. Penisilin sangat baik mencegah pertumbuhan *C. tetani* dan dapat menghentikan produksi toksin. Individu yang pernah mendapat imunisasi dan saat ini terjadi luka yang potensial terkontaminasi bakteri ini harus diberikan toksoid sebagai *booster* untuk menimbulkan antibodi dalam kadar yang tinggi. Tetanus adalah penyakit yang mutlak harus dicegah dengan imunisasi toksoid yang merupakan toksin yang dilemahkan dengan larutan formalin. Imunisasi diberikan tiga kali yaitu masa balita, 1 tahun kemudian dan pada masa usia sekolah dasar.

*Clostridium perfringens* merupakan 90% penyebab *myonecrosis* dan gas *gangrene* jika mengenai luka atau jaringan yang rusak. Toksin alfa *C. perfringens* adalah suatu enzim *lecithinase* yang dapat merusak *lecithin* membrane sel. Toksin

teta memiliki pengaruh hemolitik dan nekrotik seperti toksin alfa tetapi tidak memiliki aktivitas *lecithinase*. Selain kedua toksin, bakteri ini juga memproduksi *Dnase*, *hyaluronidase* dan *collagenase*. Pada *gas gangrene (clostridial myonecrosis)* umumnya terjadi infeksi campuran dengan bakteri Gram negatif dan Gram positif kokus. Luka yang terkontaminasi seperti patah tulang terbuka, antara 1-3 akan terjadi krepitasi subkutan dan otot, berbau busuk, kemudian segera terjadi nekrosis, demam, toksemia, syok dan kematian. Terapi umumnya adalah amputasi bagian yang mengalami gangren.

Beberapa galur *C. perfringens* mampu memproduksi enterotoksin terutama pada daging atau makanan yang mengandung daging. Bila seseorang tertelan  $10^8$  sel vegetatif maka akan segera membentuk toksin di usus yang dapat mengakibatkan diare dalam waktu 6-18 jam. *C. perfringens food poisoning* umumnya karena memakan daging tidak matang yang terkontaminasi bakteri ini, kemudian terjadi diare dan penyakit akan berlangsung 1-2 hari.

Spesimen dapat diambil dari luka, pus dan jaringan nekrosis. Pewarnaan Gram adalah Gram positif, batang. Spora tidak ditemukan. Bakteri dapat tumbuh dalam biakan *meat-glucose medium* dan *thioglycolate medium* serta *blood agar* dalam suasana anaerob.

Terapi dengan *debridement* luka, antibiotika dan oksigen hiperbarik juga membantu. Antitoksin polivalen berguna untuk terapi tetapi tidak berpengaruh untuk pencegahan. *Pseudomembranous colitis* disebabkan oleh toksin *C. difficile* yang dapat diamati dari feses atau endoskopi adanya pseudomembran atau mikroabses pada usus besar pasien diare yang sering mendapat antibiotika. Diare berair atau berdarah seringkali disertai kram, leukositosis dan demam. Antibiotika yang paling sering menimbulkan *pseudomembranous colitis* adalah *ampicillin* dan *clindamycin*. Pemberian antibiotika tersebut mengakibatkan berkembangnya *drug-resistant C. difficile* yang memproduksi toksin A yaitu suatu enterotoksin poten dan sitotoksik yang berikatan dengan reseptor pada membran *brush border* serta toksin B suatu *cytotoxin poten*. Kedua toksin dapat ditemukan pada feses

pasien *pseudomembranous colitis*. Pengobatan dengan menghentikan antibiotika tersebut dan diberi antibiotik lain yaitu *metronidazole* atau *vancomycin*.

## **Bacteroides**

*Bacteroides* adalah bakteri Gram negatif, anaerob, basil atau kokobasil. Tiap spesies berbeda secara morfologi dan umumnya berkapsul (encapsulated). Genus *Bacteroides* memiliki beberapa spesies yang penting yaitu: *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* dan *B. melaninogenicus*. *Bacteroides* merupakan flora normal yang dominan terutama pada saluran intestinum. Bersifat oportunistik dan dapat menyebabkan infeksi pada berbagai bagian tubuh dengan infeksi tersering pada pleuropulmonal, intraabdominal dan saluran urogenital wanita. *Bacteroides* merupakan sepertiga dari total isolat anaerobik yang diperoleh dari berbagai tempat infeksi. *B. fragilis* penting karena merupakan isolat yang sering ditemukan dan resisten terhadap antimikroba. *Bacteroides* mampu memproduksi beberapa eksoenzim yaitu kolagenase, neuraminidase, DNase, heparinase dan beberapa protease. Enzim-enzim ini kemungkinan berperan pada proses patogenesis, setelah terjadi trauma/luka untuk membantu kuman menginvasi jaringan inang. Endotoksin *Bacteroides* secara biologi tidak poten karena tidak mengandung lipid A. Hampir semua galur *B. fragilis* deconjugate bile acids. *B. thetaiotaomicron* mampu mengkonversi lithocholic acid menjadi ethyl ester. *Lithocholic acid* merupakan induktor neoplasma sehingga konversi ini akan menonaktifkan potensi karsinogenik.

*Bacteroides* merupakan kuman endogen/ flora normal yang mungkin bersifat oportunistis dibawah kondisi tertentu seperti immunosupresi, terapi aminoglikosida, kerusakan jaringan, malignansi dsb. Produksi kolagenase tampaknya penting pada patogenesis *B. melaninogenicus* sedangkan patogenesis *B. fragilis* meningkat dengan diproduksinya kapsul yang bersifat antifagosit. Lekosit PMN merupakan sel penting yang berperan sebagai *first line of phagocytic defense*. Anticapsular immunoglobulin plus komplemen meningkatkan kemampuan fagositosis. Infeksi yang termasuk infeksi endogen. Prosentase

*Bacteroides* pada gingival crevice setara dengan 16-20% dari keseluruhan flora (8-17% pada plaque). *Bacteroides* dominan di feces dengan kepadatan mencapai  $10^{11}$ /g feces.

Diagnosis secara klinis memiliki ciri umum sebagaimana infeksi anaerob yaitu *foul odor of discharge*, lokasi infeksi, adanya nekrosis, produksi gas dsb. Pemeriksaan laboratorium meliputi pengecatan Gram dan pembiakan-isolasi kuman. Pencegahan pada prinsipnya adalah menghindarkan kuman dari tempat trauma. Pembersihan luka dan prosedur bedah yang baik merupakan langkah efektif. Belum ada vaksin yang berhasil dibuat. Terapi antimikroba profilaksis pada tindakan kedokteran gigi, bedah perut, bedah ginekologi. Infeksi aktif dapat diterapi dengan carbenicillin, cefoxitin atau chloramphenicol.

### **Pseudomonads**

Pseudomonads adalah nama dari kelompok bakteri yang terdiri dari genus *Xanthomonas*, genus *Pseudomonas* dan beberapa genus lainnya (tidak penting secara medis). Pseudomonads lebih dikenal oleh kalangan ahli mikrobiologi sebagai patogen tumbuhan ketimbang patogen bagi hewan dan manusia. Kelompok bakteri ini berbentuk batang, Gram negatif, motil dengan polar flagela, nonfermentatif aerob, dapat memanfaatkan asetat untuk mendapat karbon dan amonium sulfat untuk mendapat nitrogen. Kebanyakan spesies resisten terhadap garam konsentrasi tinggi, pewarna, antiseptik berdaya lemah dan mayoritas antimikroba. Kuman kelompok ini bersifat oksidase positif (berbeda dengan *Enterobacteriaceae*), dijumpai di air, tanah dan udara. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri diantara genus *Pseudomonads* yang paling sering menyebabkan infeksi pada manusia. Penderita dengan compromised immune systems seperti penderita HIV/AIDS, transplantasi dan luka bakar akan sangat rentan terinfeksi dan dengan mortalitas yang tinggi. Penderita cystic fibrosis juga beresiko karena terjadi perubahan epitel saluran nafas sehingga memudahkan kolonisasi dan selanjutnya menyebabkan pneumonia. Infeksi pada penderita cystic fibrosis



terutama terjadi pada anak dengan gejala-gejala demam, batuk produktif, perut kembung, susah bernafas dan sianosis serta kehilangan berat badan.

*Pseudomonads* merupakan patogen oportunistik. Infeksi nosokomial oleh *P. aeruginosa* misalnya, terutama ditemukan di ruang intensive care units (ICU). Infeksi ini akan menimbulkan pneumonia berat dengan gejala batuk produktif, menggigil, seask nafas dan sianosis. Masalah menjadi semakin besar karena kuman kelompok ini resisten sejak awal dengan antimikroba yang biasa diberikan. Slime layer yang diproduksi pada permukaan kuman memiliki efek antifagosit. Selain itu, kuman juga memproduksi tissue-damaging toxin.

*Pseudomads* dapat menginfeksi kulit pada waktu mandi dalam air yang terkontaminasi dan menyebabkan gatal-gatal yang disebut "hot tub folliculitis". Infeksi kulit ini dapat menjadi berat dengan gejala sakit kepala, bengkak pada mata, nyeri dada, nyeri perut dan nyeri telinga. Luka memungkinkan terjadinya infeksi pada jaringan lunak, tulang, sendi. Kuman dapat menyebar ke aliran darah menyebabkan bakteriemia. Manifestasi infeksi pada tulang dapat serupa dengan gangren diabetik. Ciri khas infeksi *Pseudomonads* pada luka adalah berbau buah-buahan (fruity smell) dan sekresi pyosianin (blue-green secretions).

*Pseudomonads* juga dapat menginfeksi saluran kemih terutama akibat pemakaian kateter atau pembedahan, infeksi di otak menimbulkan abses dan meningitis dan infeksi pada mata serta telinga. Infeksi pada mata dapat mengakibatkan abrasi pada kornea, menjadi ulkus dan jika tidak diterapi akan terjadi kerusakan yang berat dan buta. Penggunaan zat/obat atau lensa kontak jangka panjang dapat merangsang terjadinya infeksi berulang. Swimmer's itch adalah infeksi innocuous pada saluran telinga, jika terjadi pada lansia dapat mengancam jiwa dan paralise otot wajah.

*Pseudomonads* memiliki LPS endotoksin yang merupakan ciri kuman Gram-negatif dan juga memiliki antigen O dan H. Selain itu *Pseudomonads* memproduksi berbagai eksoenzim yaitu hemolisin, leukosidin dan protease dan

juga toksin yang disebut toksin A yang sangat beracun karena dapat menyebabkan ADP-ribosylation pada faktor translasi EF-2 menghasilkan ADP-ribosyl-EF-2. Akibat reaksi ini, kemampuan sintesa protein inang menjadi hilang. Mekanisme ini identik dengan mekanisme toksin difteri. *Pseudomonads* juga memproduksi toksin eksoenzim S yaitu ADP-ribosyltransferase lainnya yang berperan mentransfer ADP-ribose dari NAD ke protein lain (bukan EF-2). *Pseudomonads* memiliki antiphagocytic polysaccharide slime layer. Beberapa galur memproduksi pigmen yang sebagiannya dapat berpendar.

Identifikasi pseudomonads adalah adanya pigmen pyosianin dan fluoresen (green-yellow, fluorescent) dan uji biokimia (uji oksidase), biakan akan menimbulkan bau fruity smell. Karena pasien di rumah sakit sangat sering terinfeksi maka keberadaan kuman tidak cukup disimpulkan bahwa rumah sakit merupakan sumber infeksi. Rata-rata sekitar 3% penderita yang masuk rumah sakit memiliki *Pseudomonas* dari feses, setidaknya setelah 72 jam perawatan prosentasenya menjadi 20%. Diduga terjadi penyebaran antar pasien terjadi melalui petugas, kontaminan reservoir, alat respirasi, makanan, sink, taps, mops dan lingkungan yang basah. Radiografi dapat digunakan untuk mengidentifikasi infeksi pada jaringan atau tulang.

Resistensi pseudomonads terhadap berbagai antimikroba merupakan masalah penting. Pengobatan dapat diberikan dengan cara kombinasi dua obat secara simultan selama 6 pekan baik oral maupun intravena. Pemberian gentamisin, tobramisin atau kombinasi gentamisin/karbenisilin merupakan drugs of choice untuk infeksi *Pseudomonads* serius. Infeksi pada mata dapat diberikan antibiotik tetes. Infeksi pada jaringan dalam seperti otak, sendi dan tulang kadang membutuhkan operasi. Amputasi mungkin diperlukan pada infeksi organ gerak atau infeksi luka.

## ***Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* adalah epitome dari patogen oportunistik. Kuman ini hampir tidak pernah menginfeksi jaringan normal, mereka hanya menginfeksi jaringan yang mengalami kelemahan imunitas (compromised tissues). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri Gram-negatif, aerobik, berbentuk batang termasuk famili *Pseudomonadaceae*, lazim mendiami air dan tanah. Secara reguler kuman berada pada permukaan tumbuhan dan terkadang pada permukaan tubuh hewan.

*Pseudomonas aeruginosa* dapat menyebabkan infeksi pada saluran kemih, sistem pernafasan, kulit, jaringan lunak, bakteriemia dan beragam infeksi sistemik terutama pada pasien dengan luka bakar berat, kanker dan AIDS/immunosuppressed. *Pseudomonas aeruginosa* terkadang juga menjadi patogen bagi tumbuhan. *Pseudomonas (Burkholderia) mallei* menyebabkan penyakit pada kuda yang disebut glanders. Kuman ini adalah parasit sejati karena tidak kecuali pada kuda. Fokus infeksi primer adalah pada paru-paru kuda dan kadangkala dapat menular ke manusia. *Pseudomonas (Burkholderia) pseudomallei* adalah kuman penyebab melioidosis, suatu penyakit trips yang sangat fatal pada manusia dan mamalia lainnya. Kuman ini juga merupakan patogen oportunistik yang dapat mencemari luka yang terkena tanah atau lumpur. Terkadang sebagian kecil spesies *Pseudomonas* lainnya ditemukan berhubungan dengan penyakit pada manusia terutama pada pasien *cystic fibrosis*.

Secara khas *Pseudomonas* di alam ditemukan dalam bentuk biofilm, melekat pada berbagai permukaan atau substrat atau dalam bentuk *planktonic form*, sebagai organisme unisel, bergerak aktif dengan flgela polar tunggal. *Pseudomonas aeruginosa* memiliki sedikit ciri khas berhubungan dengan noteworthy dan patogenesis. Kuman dapat diisolasi dari tanah dan air terutama pada enrichments for denitrifying bacteria. Karakter luar biasa dari kuman ini adalah metabolic versatility yaitu kemampuan menggunakan berbagai jalur metabolisme untuk aktifitas dan pertumbuhan sel. Meskipun kuman bersifat respiratif dan tidak pernah fermentatif tetapi ternyata dapat tumbuh tanpa adanya O<sub>2</sub> asalkan tersedia NO<sub>3</sub> sebagai respiratory electron acceptor. Organic growth

factors tidak diperlukan karena kuman dapat menggunakan lebih dari 30 senyawa organik. *Pseudomonas aeruginosa* sering terlihat tumbuh pada air murni (distilled water) yang mengindikasikan bahwa kuman ini hanya membutuhkan nutrisi yang minimal untuk bertahan hidup/tumbuh. Temperatur optimum untuk tumbuh adalah 37°C, akan tetapi tetap dapat tumbuh hingga suhu 42°C. Kuman sangat toleran terhadap berbagai kondisi fisik sehingga sukses menjadi patogen oportunistik. *Pseudomonas aeruginosa* lebih suka (predilection) tumbuh dalam lingkungan basah yang merefleksikan asalnya/habitat alaminya di air dan tanah.

Isolat *P. aeruginosa* dapat membentuk tiga macam koloni. Koloni isolat alami dari tanah atau air berukuran kecil dan kasar. Koloni isolat klinis setidaknya memiliki satu atau dua tipe koloni halus (smooth colony types). Satu tipe berbentuk seperti telur ayam dadar (fried-egg) yaitu besar, halus, tepi datar (flat) dan terlihat ada elevasi. Tipe lainnya sering didapat dari saluran nafas dan saluran kemih tampak mukoid memproduksi alginate slime. Koloni smooth dan mucoid diduga bersifat virulen.

### **Koloni *P. aeruginosa* pada agar**

Galur *P. aeruginosa* menghasilkan dua tipe pigmen yang larut, blue pigment pyocyanin dan fluorescent pigment pyoverdin. Pyoverdin sangat banyak diproduksi pada media rendah besi dan dapat berperan dalam metabolisme besi pada kuman. Pyocyanin (pus biru) merupakan ciri infeksi supuratif dari *Pseudomonas aeruginosa*. Banyak galur *Pseudomonas aeruginosa* memproduksi pigmen pyocyanin yang larut

*Pseudomonas aeruginosa* dikatakan bersifat notorious dalam hal resisten antimikroba karenanya kuman ini adalah patogen berbahaya. Secara alami resisten terjadi karena adanya permeability barrier oleh outer membrane LPS. Kuman cenderung mengkoloni permukaan benda/substansi membentuk biofilm sehingga sel impervious terhadap konsentrasi antimikroba. Transfer determinan resistensi dari bakteri lain sangat mungkin terjadi mengingat kuman ini hidup di tanah bersama dengan basilus, actinomycetes dan jamur. Selain itu ternyata

*Pseudomonas* mempertahankan faktor resistensi (R-factors dan RTF) dalam plasmid yang dapat ditransfer secara transduksi dan konjugasi.

Hanya sedikit antimikroba yang efektif untuk *Pseudomonas* yaitu fluoroquinolon, gentamisin dan imipenem dan ini pun ternyata tidak efektif untuk semua galur. Hampir semua penderita cystic fibrosis yang terinfeksi galur *Pseudomonas* resisten sangat sulit diobati dan biasanya meninggal.

*Pseudomonas aeruginosa* umumnya dapat diisolasi dari tanah, air, permukaan tumbuhan dan hewan. Bakteri ini dapat ditemukan diseluruh dunia, karenanya sering disebut cosmopolitan bacterium. Terkadang berupa flora normal, tetapi prevalen kolonisasi pada individu sehat dari luar rumah sakit sangat rendah (0-24% tergantung lokasi anatomi). Meski infeksi sering didahului adanya kolonisasi seperti ini tetapi sumber pasti infeksi sulit ditemukan karena kuman ini ada dimana-mana di lingkungan sekitar kita. Selain itu *Pseudomonas aeruginosa* dapat disebut sebagai patogen nosokomial utama. Insiden infeksi *P. aeruginosa* di rumah sakit di AS rata-rata 0.4% (4 pasien per 1000), kuman merupakan bakteri keempat tersering dari isolat rumah sakit (10.1%).

### **Patogenesis**

Pada infeksi oportunistik, penyakit dimulai dengan adanya perubahan pada sistem imunitas/pertahanan inang. Patogenesis infeksi *Pseudomonas* bersifat multifaktorial sebagaimana diindikasikan oleh jumlah dan beragamnya faktor virulen yang dimiliki bakteri tersebut. Manifestasi klinis yang ditimbulkan pun beragam seperti septikemia, infeksi aliran kemih, pneumonia, penyakit paru-paru kronis, endokarditis, dermatitis dan osteokondritis.

Hampir semua infeksi *Pseudomonas* bersifat invasif dan toksinogenik. Tahapan infeksinya ada tiga yaitu: perlekatan dan kolonisasi, invasi lokal dan penyebaran sistemik. Proses ini dapat berhenti pada tahap manapun. Sindroma klinis pada tiap tahap tergantung pada faktor-faktor virulen yang berperan.

Kolonisasi terjadi karena fimbriae *Pseudomonas* mampu melekat pada sel epitel misalnya pada saluran nafas atas. Protein adhesin dari fimbriae akan melekat pada reseptor spesifik berupa galaktosa, manosa atau asam sialat yang terdapat pada

permukaan sel epitel. Untuk dapat mencapai reseptor tersebut kuman memproduksi enzim protease yang dapat mendegradasi fibronektin. Perlekatan *P. aeruginosa* ini terjadi pada epitel yang tengah mengalami kerusakan akibat infeksi primer misalnya karena infeksi virus influenza.

Reseptor untuk fimbriae/pili *Pseudomonas* pada epitel trakea adalah asam sialat (N-acetylneuraminic acid). Galur mukoid yang mampu memproduksi eksopolisakarida (alginate) memiliki tambahan atau alternatif adhesin yang dapat melekat pada tracheobronchial mucin (N-acetylglucosamine). Selain pili dan mucoid polysaccharide, kemungkinan masih ada dua adhesin permukaan lagi yang digunakan *Pseudomonas* untuk mengkoloni epitel saluran nafas.

Mucoid exopolysaccharide yang diproduksi oleh *P. aeruginosa* berupa polimer berulang dari manuronat dan asam glukoronat yang disebut alginat. Alginate slime akan membentuk matriks biofilm yang menjadi jangkar bagi sel untuk melekat di lingkungan. Biofilm ini akan melindungi bakteri dari imunitas inang seperti limfosit, fagosit, aksi sel silia saluran nafas, antibodi dan komplemen. Biofilm galur mukoid *P. aeruginosa* juga kurang peka terhadap antibiotik dibandingkan bentuk planktonik. Galur mukoid paling sering diisolasi dari pasien cystic fibrosis dan banyak ditemukan pada paru-paru post mortem penderita tersebut.

Kemampuan *Pseudomonas aeruginosa* menginvasi jaringan dalam tergantung produksi enzim ekstraseluler dan toksin yang dapat merusak physical barriers dan sel inang, serta daya tahan/resistensi terhadap fagositosis dan imunitas inang. Sebagaimana disebutkan diatas bahwa kapsule atau slime layer efektif melindungi kuman dari opsonisasi oleh antibodi, deposisi komplemen dan phagocyte engulfment. Dua protease yang dikeluarkan pada tahap invasive adalah elastase dan alkaline protease. Elastase memiliki beberapa aktivitas terkait dengan virulensi yaitu memotong kolagen, IgG, IgA, dan komplemen, melisis fibronektin sehingga reseptor terpapar pada ligan bakteri. Elastase merusak epitel saluran nafas dan mengganggu fungsi silia. Alkaline protease mengganggu pembentukan fibrin dengan cara melisisnya. Elastase dan alkaline protease secara bersama-sama dapat merusak substansi dasar kornea dan jaringan penyokongnya yang terbuat

dari fibrin dan elastin. Selain itu kedua enzim ini juga dapat meng-inaktivasi interferon gamma (IFN  $\gamma$ ) dan tumor necrosis factor (TNF).

*P. aeruginosa* juga memproduksi tiga soluble protein lain yang terlibat dalam invasi yaitu sitotoksin 25 kDa dan dua hemolisin. Sitotoksin adalah pore-forming protein yang aslinya bernama leukosidin karena berefek pada netrofil, tetapi ternyata toksik untuk hampir semua jenis sel eukariot. Dua hemolisin yaitu fosfolipase dan lesitinase secara sinergis dapat merusak lipid dan lesitin. Sitotoksin dan hemolisin berperan pada invasi dalam hal efek sitotoksik terhadap sel eukariot.

Salah satu pigmen *Pseudomonas* yang termasuk faktor virulen adalah pyosianin. Pigmen ini dapat memperburuk fungsi normal silia sel epitel nasal, merusak epitel saluran nafas dan sebagai pemicu efek proinflammatory bagi fagosit. Derivat pyosianin yaitu pyoselin suatu siderofor yang diproduksi pada saat konsentrasi besi rendah dapat menyimpan/menggondol/mengasingkan besi dari lingkungan untuk digunakan bagi pertumbuhan kuman. Sejauh ini virulensi pigmen lainnya yaitu fluorescent pigment belum diketahui.

Invasi pada pembuluh darah dan penyebaran kuman dari infeksi lokal dimediasi oleh oleh zat yang sama yaitu yang berhubungan dengan sel kuman dan produk yang berperan pada infeksi lokal seperti tersebut di atas. Mekanisme keseluruhan tentang penyebaran ini belum diketahui dengan. *P. aeruginosa* memiliki kapsul mukoid dan LPS yang resisten terhadap fagositosis dan serum bakterisidal. Protease akan meng-inaktifasi komplemen, memotong IgG dan meng-inaktifasi IFN, TNF dan kemungkinan juga sitokin lainnya. Bagian lipid A dari LPS (endotoksin) akan memediasi aspek patologis septikemia seperti hipotensi, intravascular coagulation dsb. Eksotoksin A juga diduga memicu beberapa aktifitas patologis selama masa penyebaran ini.

*P. aeruginosa* memproduksi dua toksin ekstraseluler yaitu eksoenzim S dan eksotoksin A. Eksoenzim S kemungkinan merupakan suatu eksotoksin yang memiliki ciri khas struktur subunit berupa A-component yang memiliki aktifitas ADP-ribosylating terhadap berbagai protein sel eukariot. Eksoenzim S diproduksi oleh kuman pada jaringan luka bakar dan dapat dideteksi di darah sebelum kuman

dapat dideteksi di darah tersebut. Toksin ini berperan merusak fungsi sel fagosit dalam aliran darah dan organ interna untuk mempersiapkan invasi *P. aeruginosa*.

Eksotoksin A memiliki mekanisme kerja yang sama dengan toksin difteri yaitu menyebabkan ADP ribosylation pada eukaryotic elongation factor 2. Secara struktur antigen eksotoksin A berbeda dengan antigen toksin difteri sehingga resptornya pun berbeda, akan tetapi cara toksin masuk ke sel sama yaitu dengan aktifitas enzimatik. Produksi eksotoksin A secara reguler ditopang oleh besi eksogen tetapi secara detil proses regulasinya berbeda antara *C. diphtheriae* dengan *P. aeruginosa*.

Eksotoksin A memediasi proses lokal maupun sistemik. Aktifitas nekrotiknya berperan pada tempat kolonisasi. Galur toksinogenik dapat menyebabkan pneumonia yang lebih berat dibandingkan dengan galur yang non toksinogenik. Secara sistemik eksotoksin A murni bersifat sangat letal untuk hewan termasuk primata. Bukti lain bahwa pasien yang memiliki titer antibody antitoksin A lebih tinggi akan lebih survive. Juga hewan mutan tox negatif (tox<sup>-</sup> mutants) menunjukkan gejala penurunan virulensi. Penyakit-penyakit yang disebabkan *Pseudomonas aeruginosa*:

Endokarditis. *Pseudomonas aeruginosa* menginfeksi katup jantung pada pengguna obat intravena dan pada katup prostetik. Kuman berada di endokardium dengan cara invasi langsung dari aliran darah.

Infeksi pernafasan. Hampir semua kasus infeksi *Pseudomonas aeruginosa* pada saluran nafas terjadi pada kelainan saluran nafas bawah atau adanya kelemahan imunitas sistemik. Pneumonia primer terjadi pada pasien penyakit paru menahun dan penyakit jantung kongestif. Bakteriemia pneumonia terjadi pada penderita neutropenia, penderita kanker yang mendapat kemoterapi. Saluran nafas bawah pada pasien cystic fibrosis dikolonisasi *Pseudomonas aeruginosa* galur mukoid dan tidak dapat/sangat sulit diobati.

Bakteriemia. *Pseudomonas aeruginosa* menyebabkan bakteriemia primer pada pasien immunocompromised. Kondisi predisposisi adalah kelainan hematologi, imunodefisiensi terkait dengan AIDS, neutropenia, diabetes mellitus dan luka bakar berat. Hampir semua kasus bakteriemia *Pseudomonas* didapat di



rumah sakit (sekitar 25% dari seluruh hospital acquired Gram-negative bacteremia).

Infeksi Saraf Pusat. *Pseudomonas aeruginosa* menyebabkan meningitis dan abses otak. Invasi berasal dari kontaminasi organ lain seperti telinga dalam, sinus paranasal atau inokulasi langsung akibat trauma kepala, pembedahan, prosedur diagnostik invasif atau metastasis dari infeksi di tempat lain misalnya dari saluran kemih.

Infeksi Telinga. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen dominan pada kasus otitis eksterna yang disebut "swimmer's ear". Kuman sangat jarang ditemukan pada telinga normal. Infeksi pada telinga luar terjadi karena luka, maserasi, peradangan atau karena lembab.

Infeksi Mata. *Pseudomonas aeruginosa* menyebabkan infeksi devastating pada mata. Merupakan salah satu penyebab utama keratitis bacterial dan neonatal ophthalmia. *Pseudomonas* dapat mengkoloni epitel okular dengan adanya perlekatan antara fimbriae dengan reseptor asam sialat. Kuman dapat tumbuh dengan cepat dan memproduksi berbagai enzim seperti elastase, alkaline protease dan eksotoksin A yang mengakibatkan kerusakan jaringan mata.

Infeksi Tulang dan Sendi. Infeksi pada tulang dapat berupa inokulasi langsung atau karena penyebaran secara hematogen. Infeksi hematogen sering pada pengguna obat intravena dan sering terjadi bersama infeksi saluran kemih atau pelvis. *Pseudomonas aeruginosa* memiliki tropisme pada sendi fibrocartilagenous pada rangka aksial. *Pseudomonas aeruginosa* menyebabkan chronic contiguous osteomyelitis karena inokulasi langsung atau osteochondritis setelah pungsi luka pada kaki.

Infeksi Saluran Kemih. Merupakan infeksi nosokomial berkaitan dengan kateterisasi, instrumentasi atau pembedahan. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman ketiga terbanyak penyebab infeksi saluran kemih (12%). Kuman melekat pada bladder uroepithelium. Sebagaimana infeksi saluran kemih oleh *E. coli* maka infeksi dapat terjadi secara ascending ataupun descending route. *Pseudomonas* dapat menyebabkan bakteriemia dari infeksi saluran kemih (40% dari kasus bakteriemia).

Infeksi Gastrointestinal. *Pseudomonas aeruginosa* dapat menginfeksi bagian manapun mulai dari orofaring hingga rectum pada penderita immunocompromised. Manifestasinya berupa infeksi perirektal, diare pada anak, typical gastroenteritis dan necrotizing enterocolitis. Saluran GI juga merupakan salah satu portal of entry penting *Pseudomonas* septikemia. Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak Termasuk Luka, Pyoderma dan Dermatitis. *Pseudomonas aeruginosa* dapat menyebabkan berbagai infeksi pada kulit baik lokal maupun difus. Faktor predisposisi adalah kerusakan integumen akibat terbakar, trauma atau dermatitis, lembab pada telinga perenang, jari-jari atlet atau jari kaki tentara, bokong bayi dengan popok atau pada pengguna kolam renang atau bathtub air hangat. Individu dengan AIDS sangat mudah terinfeksi. Juga dapat terjadi folliculitis dan jerawat yang tidak terkendali.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan ciri khas kelompok bakteri anaerob!
2. Bagaimana *C. tetani* dapat menimbulkan kejang?
3. Bagaimana perawatan pasien tetanus?
4. Jelaskan tentang *C. perfringens*!
5. Sebutkan karakteristik *P. aureginosa*!
6. Mengapa kelompok bakteri anaerob ini sering dikaitkan sebagai patogen oportunistik?
7. Sebutkan manifestasi klinis infeksi *Pseudomonas*!
8. Apa problem dalam mengidentifikasi bakteri anaerob?
9. Ceritakan tentang kelompok *Bacteroides*!
10. Ceritakan tentang vaksin tetanus!

## SPIROCHETES

### Treponema

*Treponema pallidum* termasuk bakteri Gram negatif, *spirochete*, berbentuk heliks seperti sekrup dan bersifat motil. Motilitas ini ditentukan oleh filamen aksial yang berada diantara lapisan peptidoglikan dan *outer membrane*. *Treponema* dapat hidup pada lingkungan dengan pH antara 7.2 - 7.4, temperatur antara 30°C - 37°C dan lingkungan yang mikroaerofilik. Pada selubung kuman terdapat lapisan khas *glycosamino-glycan* yang kemungkinan berasal dari sel inang dan *outer membrane*. Kuman ini juga memiliki kandungan lipid yang tinggi yaitu kardiolipin dan kolesterol yang tidak lazim ditemukan pada bakteri lainnya. Kardiolipin mampu merangsang timbulnya antibodi spesifik yang disebut *wassermann* yang berguna untuk diagnosis penyakit *syphilis*. *Treponema* memiliki antigen yang kompleks sehingga sulit diidentifikasi. Kuman ini juga tidak dapat dibiakan secara *in vitro*.

Penyakit yang ditimbulkan *Treponema pallidum* disebut *syphilis* dan ditularkan antar manusia saja. Masa inkubasinya antara 10 - 90 hari. Gambaran paling dominan pada penyakit ini adalah kelainan pada pembuluh darah terutama *arteriole* dan kapiler. Pada prinsipnya, *Treponema pallidum* mampu menimbulkan infeksi pada semua bagian tubuh. *Syphilis* bersifat kronis dan progresif lambat.

Setelah infeksi awal, suatu *primary chancre* (ulserasi) terlihat pada daerah genital atau ditempat lain antara hari ke 10-60. Tanpa pengobatan, kuman akan menembus jaringan dan menyebar secara sistemik. Penderita akan mengalami gejala mirip flu (*flu-like symptoms*) dengan lesi skunder terutama pada kulit pada 2-10 minggu kemudian. Stadium akhir adalah *tertiary syphilis* yang terjadi beberapa tahun kemudian. Pada stadium primer dan skunder kuman dapat ditemukan dalam jumlah besar. Selanjutnya karena pengaruh imunitas, pada stadium skunder dan tersier sangat sulit/tidak ditemukan kuman tersebut. Adanya lesi kulit, saraf pusat dan lesi lainnya menunjukkan bahwa reaksi imunitas yang

terjadi adalah *delayed hypersensitivity reaction*. Secara ringkas dapat dikatakan bahwa adanya kompleks *treponemal antigen-host antibody* yang mengakibatkan imunosupresi terhadap inang dan bermanifestasi sebagai stadium klinis sebagai berikut:

- Stadium Primer yang terjadi beberapa minggu hingga beberapa bulan sejak infeksi. Stadium ini dimulai dari perlekatan kuman, kolonisasi hingga menimbulkan kerusakan jaringan lokal pada tempat infeksi. Gejala/tanda utamanya adalah *hard chancre* terutama ditemukan di area genital. Lesi ini tidak nyeri tetapi berisi kuman dalam jumlah banyak sehingga sangat infeksius.
- Stadium skunder berlangsung 2-24 minggu setelah stadium primer, bersifat asimtomatik. Pada stadium ini dapat terjadi penyebaran bakteri ke berbagai bagian tubuh. Gejala klinis berupa ruam kulit (*skin rash*) dapat tersebar mulai dari telapak tangan hingga ke punggung. Ruam ini berlangsung 2-6 minggu dan diikuti dengan masa *recovery*. Sekitar 25% penderita mengalami kekambuhan pada stadium skunder ini.
- Setelah stadium skunder timbul periode laten yang dapat berlangsung bertahun-tahun (20-30 tahun) dan tanpa gejala. Stadium tersier muncul pada periode laten ini dan dapat mengenai semua bagian tubuh serta bersifat fatal. Kardiovaskuler dan sistem saraf merupakan organ yang paling sering terkena dan dapat mengakibatkan kematian. Lesi tipikal pada stadium tersier adalah *gumma* berupa granuloma berukuran besar yang terbentuk karena reaksi hipersensitifitas dan dapat menyebabkan malformasi.

*Syphilis* yang terjadi *in utero* disebut *congenital syphilis*. Sekitar 50% fetus dengan infeksi ini akan mengalami abortus atau meninggal saat dilahirkan. Bayi yang tetap hidup kemungkinan akan menunjukkan gejala awal infeksi atau terlihat normal hingga usia dua tahun dan hanya menampilkan "*Hutchinson's*

*triad*" yang meliputi *interstitial keratitis*, *notched incisors* dan kerusakan saraf cranial VIII.

*T. pallidum* tidak dapat dikultur dari spesimen klinis. Umumnya studi atau diagnosis tentang kuman dilakukan dengan cara biakan pada hewan coba, pemeriksaan mikroskopik dan uji serologis. Pada *primary syphilis* (sebelum imunitas terbentuk), kuman dapat ditemukan dalam jumlah besar pada eksudat dan dapat dideteksi dengan *dark field microscopy*. Pada mikroskop cahaya biasa, cahaya akan menembus kuman yang berbentuk pipih (tipis) ini sehingga tidak dapat tervisualisasi. Sedangkan pada mikroskop lapangan gelap, kuman akan tampak bergerak (motil) pada latar belakang yang gelap. Pewarnaan dengan antibodi berpendar juga dapat digunakan untuk memvisualisasikan kuman ini.

Pada *secondary* dan *tertiary syphilis*, pendekatan yang umum dilakukan adalah uji serologis misalnya dengan *fluorescent treponemal antibody* (FTA), *T. pallidum immobilization* (TPI) atau uji *Wassermann* yang ditujukan bagi antigen kardioliipin. Penapisan (*screening*) didasarkan atas adanya antibodi pada serum berupa kardioliipin pada penderita. Antibodi terbentuk karena adanya kerusakan jaringan dan menimbulkan reaksi yang bersifat autoimun. Selain *syphilis* beberapa penyakit lain juga dapat mengekspresikan adanya *antibody anti-cardiolipin* sehingga kemungkinan terjadinya *false positive* besar. Diagnostik yang lebih akurat didasarkan atas adanya *specific serum antibodies* terhadap antigen treponema. Uji ini hanya dilakukan pada serum yang pada deteksi sebelumnya mengandung kardioliipin. Uji ini lebih mahal dan sering digunakan sebagai diagnosis definitif.

Penggunaan kondom pada waktu hubungan seksual merupakan langkah pencegahan yang bermanfaat. Sejauh ini tidak ada satu vaksin pun yang efektif. *Benzathine penicillin (long acting)* atau penisilin G merupakan obat terpilih. Perlu diketahui bahwa penglepasan *treponemal antigen* akibat lisis setelah pemberian penisilin dapat menyebabkan reaksi hipersensitifitas. *Syphilis* tersebar di seluruh dunia dan ditularkan melalui kontak seksual. Penderita terutama pada usia yang secara seksual aktif yaitu usia antara 20-24 tahun. Sekitar 10% penderita

merupakan koinfeksi antara *gonorrhoea* dan *syphilis* karena cara penularannya pun sama. Transmisi *in utero* atau pada waktu partus dari ibu yang menderita *syphilis* kepada bayinya dapat juga terjadi.

Selain *syphilis*, manifestasi penyakit treponema lainnya adalah bejel, yaws dan pinta. Bejel disebut juga *syphilis* endemik, tidak ditularkan secara kontak seksual tetapi secara kontak langsung lainnya misalnya melalui tangan dan kulit penderita yang mengalami kerusakan (luka/aberasi) atau melalui alat makan yang digunakan bersama-sama. Karenanya bentuk klinis ini banyak ditemukan pada masyarakat miskin dengan *hygiene* yang buruk. Kulit atau membran mukosa merupakan bagian yang paling awal terinfeksi kemudian dapat menyebar ke jaringan yang lebih dalam termasuk tulang. Bila infeksi terjadi di mukosa rongga mulut, tenggorokan dan nasal kama penetrasi dapat terjadi hingga ke jaringan yang lebih dalam dan mengakibatkan malformitas pada wajah. Keadaan ini akan mengakibatkan rasa nyeri tulang yang berlangsung lama dan pembengkakan limfonodus. *T. pallidum* pada kasus ini dapat ditemukan dari sekret tenggorok. Bejel dapat diobati hingga sembuh dengan penisilin G atau tetrasiklin. Bejel ditemukan di Timur Tengah, Afrika, Australia dan Asia Tengah.

Pinta merupakan bentuk infeksi *non-venereal, treponematous disease* yang disebabkan oleh *T. carateum*. Penyakit ini dapat ditemukan di Karibia, Amerika Tengah dan Tenggara. Pinta berasal dari bahasa Spanyol "*painted*" (lukisan). Bentuk penyakit ini ditemukan pada masyarakat miskin dengan *hygiene* yang buruk dan ditularkan melalui kontak personal melalui lesi di kulit misalnya luka. Bentuk lesinya adalah *scaly red* yaitu berupa makula pada area infeksi primernya pada tangan, kaki atau skapula. Lesi satelit kecil-kecil mengelilingi lesi primer tersebut dan pembesaran limfo nodus dapat terjadi. Beberapa bulan setelah infeksi primer, lesi *scaly red* akan makin banyak ditemukan pada penderita, pada saat itu lesi lebih datar dan gatal dan disebut *pintids*. Lesi-lesi tersebut terdapat jauh dari lokasi infeksi primer. Sejalan dengan berlalunya waktu, lesi *pintids* akan berubah warna menjadi biru kehitaman dan kemudian kulit akan kehilangan pigmentasi. Tidak seperti bejel, pinta tidak menyebar ke jaringan yang lebih

dalam yaitu jaringan ikat dan tulang. Diagnosis pinta dilakukan dengan secara serologi atau pemeriksaan spesimen dari lesi dengan mikroskop cahaya. Pemberian penisilin G secara injeksi tunggal dapat menyembuhkan penyakit ini.

*Yaws* adalah bentuk lain dari *chronic treponematous disease* pada masyarakat dengan *hygiene* yang buruk. Terutama terjadi pada anak-anak di Afrika, Asia Selatan, Amerika, Indonesia dan Kepulauan Pasifik. Penyebabnya adalah *T. pertenue*. Sebagaimana pinta dan bejel, *yaws* juga ditularkan melalui kontak lesi kulit. Sekitar satu bulan setelah infeksi akan terbentuk papula pada tempat infeksi terutama di wajah yang disebut "*mother yaw*" kemudian akan berubah bentuk menjadi lesi ulserasi (*crusted ulcer*) yang memerlukan beberapa bulan untuk dapat disembuhkan. Nyeri pada pembengkakan limfo nodus juga terjadi. Pada stadium selanjutnya akan tampak perlunakan pada wajah (tempat infeksi). Perlunakan seperti ini juga dapat terjadi pada bagian bawah telapak kaki yang menyebabkan penderita berjalan dengan ciri khusus yaitu berjalan seperti capit udang (*crab yaws*). Selanjutnya tumor dan ulserasi pada wajah akan menyebabkan malformasi dan menghilangkan bentuk wajah semula. Diagnosis dapat dilakukan dengan cara mikroskopi dari spesimen limfo nodus dan uji serologis. Pengobatannya juga dengan suntikan tunggal penisilin G.

### **Borrelia**

*Lyme disease* disebabkan *Borrelia burgdorferi*, termasuk penyakit yang baru dikenal. Bakteri ini menginfeksi sejumlah besar hewan liar terutama mencit putih. Kutu dari mencit ini menularkan *B. burgdorferi* melalui gigitan menyebabkan eritem kulit dalam beberapa hari. Sejalan dengan *transient bacteremia* (beberapa pekan atau bulan kemudian) dapat timbul gejala neurologik berat atau poliartritis. Pemberiaan antibiotik dini akan menyembuhkan.

Bakteri ini bersifat tahan asam, tumbuh lambat pada kultur jaringan (tidak tumbuh pada media biasa). Pada sampel darah atau cairan tubuh pasien tidak ditemukan bakteri, karenanya diagnosis dilakukan dengan mendeteksi serum

antibodi terhadap *B. burgdorferi*. Banyak pasien tidak sadar telah digigit kutu dan menderita eritema.

Ada sekitar 100 kasus *relapsing fever* per tahun di Amerika Serikat yang disebabkan *Borrelia* yang disebabkan *B. Hermsii* (inang rodent) dan *B. recurrentis* (inang manusia). Istilah *relapsing fever* berasal dari keadaan dimana demam berulang karena respon imun berulang. Bakteri sulit dibiakan dan tidak ada tes serologis, bakteri dideteksi dengan apusan darah.

### **Leptospira**

Bakteri ini menyebabkan penyakit mirip flu berat. *Leptospira* ditularkan dari air yang terkontaminasi urin hewan (terutama rodent) dan anjing. *Leptospira* terutama menginfeksi ginjal, otak dan mata. Dapat dibiakan tetapi bukan prosedur rutin, diagnosis dilakukan secara rutin dengan serologis. Penyebab leptospirosis adalah *Leptospira interrogans*. Penyakitnya mulai dari subklinis hingga fatal. Leptospirosis adalah zoonosis, manusia tak sengaja/kecelakaan terkontaminasi urin hewan. Bakteri ini berbentuk spiral, aerob obligat, sangat motil, struktur sama dengan *spirochete* lain yaitu *multilayered outer membrane, helical shaped peptidoglycan* dan flagel di *periplasmic space*. Bakteri ini mengonsumsi *long-chain fatty acid* dan vitamin B1, B12. Terdapat sekitar 180 serotipe *Leptospira*

Mukosa atau kulit yang rusak merupakan tempat masuk leptospira. Infeksi bersifat general yaitu bakteremia (*leptospiremic phase*). Antibodi terbentuk sehingga bakteri terlokalisasi terutama di ginjal yang kemudian berkembangbiak sehingga diekskresikan bersama urin (*leptospiruric phase*). Fase di ginjal inidapat berlangsung beberapa minggu, bulan atau tahun. *Leptospira* tidak memproduksi toksin tetapi mampu merusak endotel kapiler yang menyebabkan gagal ginjal dan kematian, juga kadang menyerang sistem saraf pusat. Kerusakan organ lebih banyak disebabkan karena respon imunitas. Antibiotik harus diberikan sebelum 4 hari ketika gejala mulai timbul.

Diagnosis secara klinis berdasarkan adanya demam, masa inkubasi 7-14 hari, sakit kepala hebat, mialgia dan kadang-kadang ada ikterus. Gejala berlangsung 7 hari kemudian mereda. Pemeriksaan laboratorium dengan



*Darkfield Microscopic* dari sampel darah atau urin dan konfirmasi dengan pemeriksaan serologi. Pengobatan penisilin efektif jika diberikan sejak dini.

### ***Neisseria meningitidis***

Bakteri ini hanya ditemukan di manusia. Penyakit yang ditimbulkannya adalah meningitis yang terjadi sporadik pada anak-anak. Wabah pada orang dewasa dapat terjadi pada lingkungan yang sangat padat. Infeksi awal pada saluran nafas atas kemudian masuk ke aliran darah dan menuju otak. Meningitis karena bakteri ini merupakan penyebab tersering kedua setelah virus. Tanpa pengobatan akan berakibat fatal tetapi sangat baik responnya terhadap antibiotik, sehingga diagnosis yang cepat dan tepat sangat diperlukan. Bakteri ini dapat dideteksi dari cairan spinal berupa *diplococcus* di dalam sel polimorfonuklear. Biakan dengan media *Thayer Martin* merupakan diagnosis pasti. Penisilin adalah *the drug of choice*.

Antigen meningokokus ini bervariasi tergantung responnya terhadap *anti-capsular antibodies*. Kapsul memegang peran penting pada patogenesis karena dapat menghambat fagositosis. Vaksin terhadap kapsul ini sudah ada tetapi efektivitasnya belum begitu bagus. Spesies non-patogenik secara morfologi tidak dapat dibedakan dengan *Neisseria* patogen. Bakteri tsb ditemukan sebagai flora normal dan kadang menimbulkan infeksi oportunistik seperti pneumonia.

### ***Neisseria gonorrhoeae***

*N. gonorrhoeae* menyebabkan penyakit gonorrhea (diberi nama oleh Galen pada tahun 130 SM yang berarti "flow of seed") merupakan penyakit yang ditularkan secara seksual. Pada sediaan apus dapat terlihat sel diplokokus Gram negatif. Organisme ini bersifat aerobik, memiliki metabolisme oksidatif (oksidase-positif) dan rentan terhadap pengeringan dan asam (dapat dirusak oleh asam lemak). Bakteri ini tumbuh sangat baik pada media agar coklat atau modifikasi (*selective*) *Thayer Martin*. Terdapat 4 tipe (biotipe) *N. gonorrhoeae* berdasarkan adanya fimbriae yaitu T1, T2, T3 dan T4.

*Gonorrhoea* merupakan *sexually transmitted disease*. Tempat infeksiya adalah uretra (pria) dan *cervix* (wanita). *Fimbriae* (pili) merupakan organ virulen penting untuk melekat pada sel inang. Tanpa organel ini kuman akan bersifat avirulen. Suatu substansi yang disebut protein I tersusun atas 66% *outer membrane protein* bersifat sangat antigenik dan dapat digunakan sebagai *marker serologis*. *N. gonorrhoeae* memproduksi sitotoksin dan lipopolisakarida yang dapat merusak sel epitel pada *tuba palopii*. *N. gonorrhoeae* juga memproduksi protease ekstraselluler yang mampu memotong ikatan *proline-threonine* pada immunoglobulin IgA, sehingga antibodi ini menjadi tidak aktif. Sekitar 9-15% *pelvic inflammatory disease* (PID) pada wanita disebabkan oleh *gonorrhoea*. Patogenesis diawali dengan perlekatan kuman pada sel epitel genital melalui *outer membrane* dan pili. Keberhasilan kolonisasi kuman juga dipengaruhi sekresi protease IgA. Selain itu peran lipopolisakarida dan peptidoglikan pada kerusakan jaringan juga dominan. Meskipun kuman memproduksi eksotoksin tetapi para ahli yakin bahwa zat ini tidak berpengaruh penting pada proses patogenesis.

Infeksi gonorrhoea menstimuli imunitas lokal yaitu sekresi immunoglobulin dan peningkatan sel polimorfonuklear (PMN). Pada kasus tanpa komplikasi (tanpa penyebaran kuman ke organ lainnya) akan teraktivasi komplemen pada jalur klasik, sedangkan pada infeksi dengan komplikasi akan teraktivasi komplemen pada jalur alternatif.

Gambaran klinis yang umum pada infeksi gonokokus selain pada organ urogenital adalah artritis. Beberapa kasus memperlihatkan adanya *septic arthritis* karena kuman tidak dapat ditemukan pada sendi tersebut, keadaan ini kemungkinan disebabkan adanya reaksi imun. Dermatitis juga dapat ditemukan pada penderita *gonorrhoea*.

Gejalanya berbeda berdasarkan jenis kelamin. Pada pria terjadi eksudat dari uretra yang berisi kuman Gram- negatif diplokokus sedangkan pada wanita umumnya bersifat asimtomatis. Bila terjadi penyebaran ke meningen (meningitis)

akan timbul sakit kepala dan demam. Pada infeksi meningen ini mutlak diperlukan konfirmasi biakan kuman.

*Neisseria* dapat dibiakan pada Thayer-Martin agar atau media lain yang sesuai dengan kandungan 10% CO<sub>2</sub>. *Neisseria* bersifat oksidase positif kuat, Gram-negatif diplokokus. *N. gonorrhoeae* hanya mengoksidasi glukosa sedangkan *N. meningitidis* mengoksidasi glukosa dan maltosa.

Terapi dengan penisilin masih efektif. Bila ditemukan galur resisten penisilin karena memproduksi enzim  $\beta$  laktamase, terapi alternatifnya adalah *ceftriaxone* (*beta lactamase-resistant cephalosporin*). Tidak ada vaksin untuk penyakit ini karena antigen permukaan kuman sangat variatif baik antigen dari *outer membrane* maupun pili.

Kondom merupakan sarana penting dalam mencegah *gonorrhea*. Menghindar kontak dari penderita juga merupakan tindakan penting. Vaksin sejauh ini baru sampai tahap penelitian karena kuman gonokokus yang umum adalah galur yang memiliki antigen yang kurang imunogen sehingga sulit dibuat vaksinya. Gonorrhea tersebar di seluruh dunia dan paling sering mengenai penderita pada usia antara 15-29 tahun. *N. gonorrhoeae* mengkoloni permukaan mukosa. Manusia merupakan satu-satunya inang. Penularan melalui kontak seksual pada wanita mencapai 40% bila laki-lakinya terinfeksi sedangkan pada laki-laki sekitar 25% bila wanita terinfeksi lebih dahulu. Penggunaan kontrasepsi oral dapat meningkatkan resiko terinfeksi hingga 100%.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan ciri *T. pallidum*!
2. Jelaskan stadium klinis *syphilis*!
3. Manifestasi klinis infeksi *Treponema*?
4. Jelaskan tentang *Borrelia*!
5. Jelaskan tentang *Leptospira*!
6. Patogenesis infeksi *N. gonorrhoe*?
7. Mengapa *Treponema* dan *gonorrhoe* termasuk penyakit infeksi menular seksual?
8. Apa faktor virulen utama *gonorrhoe*?
9. Prinsip terapi dan pencegahan *gonorrhoe*?
10. Prinsip pengobatan *syphilis*?

## RICKETTSIA, EHRLICHIA, COXIELLA

Infeksi *Rickettsia* sering ditemukan di negara barat yaitu berupa tifus endemik. Tifus ini telah menyebabkan kematian lebih dari 100000 penduduk pada perang dunia ke-2. Meskipun sejarahnya telah demikian panjang tetapi baru pada awal abad ke-20 penyebabnya diketahui oleh Howard Ricketts yang berhasil membiakan penyebab penyakit yang juga disebut *Rocky Mountain spotted fever* ini, pada hewan coba. Setelah diketahui vektor artropoda maka kejadian penyakit ini dapat dikendalikan.

*Rickettsia*, *Ehrlichia* dan *Coxiella* adalah satu famili bakteri berukuran kecil, obligat intrasel. Seperti *Chlamydia* yang diduga virus maka kelompok kuman ini pun ternyata adalah bakteri Gram negatif kokobasil dan tampak jelas dengan pewarnaan Giemsa tetapi tidak jelas pada pewarnaan Gram. Meskipun kuman dapat membuat semua kebutuhan metabolismenya tetapi mereka juga memiliki sistem transpor ATP yang memungkinkan kuman menggunakan ATP inang-sehingga ATP senantiasa tersedia dari inang.

Tabel 5. Penyakit dan Organisme Penyebabnya

Penyakit	Organisme	Vektor	Reservoar
Rocky Mountain spotted fever	<i>R. rickettsii</i>	Kutu	Kutu, roden
Ehrlichiosis	<i>E. chaffeensis</i>	Kutu	Kutu
Rickettsialpox	<i>R. akari</i>	Kutu	Kutu, roden
Scrub typhus	<i>R. tsutsugamushi</i>	Kutu	Kutu, roden
Epidemic typhus	<i>R. prowazekii</i>	Tikus	Manusia, kutu
Murine typhus	<i>R. typhi</i>	Kutu	Roden
Q fever	<i>C. burnetii</i>	Tidak ada	Kucing

*Rickettsia* lebih sering menginfeksi sel endotel pada pembuluh darah kecil dengan cara *parasite-induced phagocytosis*. Kuman akan melisis membran fagosom dengan fosfolipase kemudian masuk ke sitoplasma dan bereplikasi. Cara keluar dari sel bervariasi tergantung spesies misalnya *R. Prowazekii* keluar dengan cara melisis sel, *R. rickettsii* keluar dengan cara *local projection*

(filopodia), *R. tsutsugamushi* keluar dengan cara tunas (*budding*) pada membran dan tetap berada di sana hingga menginfeksi sel lain.

Berdasarkan komposisi antigennya, *Rickettsia* dikelompokkan dalam beberapa grup yaitu: *Spotted fever group* terdiri dari *R. Rickettsii*, *R. Akari*, *R. Conorii*, *R. Sibirica*, *R. Australis*, *R. japonica*. *Typhus group* terdiri dari *R. Prowazekii* dan *R. typhi*. *Scrub typhus group* yaitu *R. tsutsugamushi*.

Patogenesis primer terjadi kerusakan sel karena replikasi bakteri. Destruksi sel endotel mengakibatkan kebocoran pembuluh darah dan kerusakan jaringan/organ karena kehilangan darah. Tidak ditemukan adanya bukti imunopatologi (imunitas inang yang menyebabkan kerusakan jaringan). Penyembuhan tercapai karena peran imunitas humoral maupun seluler. *Antibody-opsonized Rickettsia* difagosit dan dimatikan oleh makrofag, *delayed type hypersensitivity* terbentuk mengikuti adanya infeksi *rickettsia*.

*Rickettsia rickettsii* (*Rocky Mountain spotted fever*) merupakan penyakit *rickettsia* tersering di Amerika Serikat dengan sekitar 400-700 kasus per tahun. Sesuai dengan asal ditemukannya penyakit ini terjadi di *Rocky Mountain*, tetapi sekarang sudah lazim ditemukan di tempat lain. Kuman ditularkan melalui gigitan kutu terinfeksi. Penyakit ini terjadi terutama antara bulan April-September. *Rickettsia* dalam kutu bersifat dorman, diaktifkan dengan cara menggigit hewan berdarah panas kemudian dilepas ke aliran darah. Penyakit ini dimulai dengan demam yang tiba-tiba (*abrupt onset*), sakit kepala, mialgia selama 2-12 hari setelah gigitan. Ruam kulit terjadi pada 90% kasus 2-3 kemudian dimulai di tangan dan kaki dan menyebar sentripetal sepanjang rangka. Awalnya ruam berupa makulopapular kemudian menjadi *petechial* dan perdarahan. Komplikasi karena penyebaran vaskulitis dapat terjadi pada saluran cerna, saluran nafas menyebabkan kejang, koma dan gagal ginjal akut. Komplikasi paling sering terjadi pada kasus yang ruam-nya tidak muncul sehingga terapi terlambat. Laju mortalitas pada pasien tak terobati mencapai 20%.

Diagnosis awal harus dibuat berdasarkan data klinis dan terapi harus segera diberikan sambil menunggu konfirmasi laboratorium. Uji antibodi fluoresen untuk mendeteksi antigen pada biopsi kulit merupakan cara konfirmasi diagnosis tercepat. *R. rickettsii* peka terhadap tetrasiklin dan kloramfenikol. Terapi yang tepat dan cepat sangat penting karena terapi terlambat akan meningkatkan mortalitas. Tidak ada vaksin, pencegahan dari gigitan kutu merupakan cara yang tepat.

*Rickettsia akari* (*rickettsialpox*) ditemukan secara sporadic di Amerika Serikat. Vektornya adalah kutu tikus dan reservoirnya kutu dan mencit. Manusia terinfeksi karena tidak sengaja/kecelakaan. *Rickettsialpox* khas berupa penyakit ringan yang memiliki dua fase yaitu fase satu terbentuk papula pada tempat gigitan kemudian dengan cepat terjadi ulserasi dan terbentuk eschar pada 1 minggu setelah gigitan. Setelah masa inkubasi 7-24 hari maka fase kedua terjadi berupa demam mendadak, sakit kepala dan 2-3 hari kemudian terjadi ruam generalisata. Ruam berupa papulovesikuler dan keropeng pada tahap selanjutnya. Penyakit ini akan sembuh dalam 2 - 3 minggu dan tanpa skar serta jarang sekali fatal. Diagnosis laboratorium tidak tersedia kecuali di laboratorium rujukan tertentu. Tetrasiklin dan kloramfenikol dapat menyembuhkan. Pengendalian tikus/mencit membantu membatasi penyakit ini.

*Rickettsia prowazekii* (*Epidemic typhus* atau *louse-borne typhus*) adalah penyakit yang ditularkan oleh kutu manusia. Iritasi terjadi karena garukan dan terjadilah inokulasi pada luka lecet tersebut. Tidak seperti penyakit *rickettsia* lain, pada *R. prowazekii* manusia merupakan reservoir primer. *Epidemic typhus* terjadi pada pemukiman padat penduduk, sanitasi buruk misalnya karena perang dan bencana alam (*natural disasters*). Ciri khas *epidemic typhus* adalah demam mendadak, menggigil, sakit kepala, mialgia, artralgia setelah masa inkubasi sekitar 8 hari. Kira-kira 7 hari kemudian timbul ruam pada hampir semua pasien berupa makulopapuler atau dapat juga *petechial* dan perdarahan. Berbeda dengan ruam yang terjadi pada *Rocky Mountain spotted fever*, ruam pada *epidemic typhus* pertama terbentuk di rangka dan kemudian menyebar ke ekstremitas (sentrifugal).

Komplikasi meliputi miokarditis, *stupor* dan delirium. Nama *typhus* diambil dari bahasa Yunani (Greek) berarti asap karena kenyataannya sering timbul komplikasi *stupor* dan delirium. Penyembuhan dapat memakan waktu beberapa bulan. Mortalitas bervariasi dan dapat mencapai 60-70% pada beberapa daerah wabah.

Diagnosis infeksi *R. prowazekii* didasarkan temuan klinis dan terapi harus diberikan sebelum ada konfirmasi laboratorium. Serologi merupakan uji laboratorium utama seperti *indirect fluorescent antibody test* dan *latex agglutination*. Pasien dengan *epidemic typhus* awalnya memiliki IgM kemudian IgG. Isolasi kuman dapat dilakukan tetapi sangat berbahaya. Tetrasiklin dan kloramfenikol efektif. Vaksin *killed typhus* direkomendasikan untuk populasi resiko tinggi.

*Rickettsia typhi* (*Murine* atau *endemic typhus*) terjadi di seluruh dunia. Tikus merupakan reservoir primer dan ditularkan oleh kutu tikus. Siklus normal adalah dari tikus ke kutu, sedangkan manusia terinfeksi karena kecelakaan. Demam, sakit kepala dan mialgia muncul 1-2 hari setelah infeksi. Tidak semua kasus terbentuk ruam yaitu dari rangka menyebar ke ekstremitas. Penyakit ini ringan dan sembuh dalam 3 minggu meskipun tanpa terapi. Diagnosis laboratorium berupa uji serologi *indirect fluorescent antibody* untuk mendeteksi antibodi terhadap *R. typhi*. Tetrasiklin dan kloramfenikol efektif, pengendalian roden reservoir penting, tidak ada vaksin. *Rickettsia tsutsugamushi* (*Scrub typhus*) terjadi di Asia, Australia dan kepulauan Pasifik. Ciri khas penyakit ini adalah demam mendadak, sakit kepala dan mialgia sekitar 1-3 minggu setelah terpapar bakteri. Suatu ruam makulopapular terbentuk 2-3 hari kemudian pertama pada rangka dan menyebar ke ekstremitas. Mortalitas pada daerah wabah bervariasi. Diagnosis dengan uji serologi antibodi terhadap kuman. Tetrasiklin dan kloramfenikol efektif.

*Ehrlichia* lebih sering menginfeksi leukosit, masuk sel melalui fagositosis dan ketika sudah berada dalam sel akan menghambat fusi fagolisosom. Kuman akan tumbuh dalam *membrane bound phagosome* dan dilepaskan dengan cara lisis



sel. *Inclusion body* berisi bakteri ini disebut morula. *E. chaffeensis* (*human monocytic ehrlichiosis*) mirip *Rocky Mountain spotted fever* tetapi sebagian besar pasien (80%) tidak ada ruam. Juga terjadi leukopenia karena kerusakan lekosit, mortalitas hanya sekitar 5%. Jarang ditemukan morula dari apusan darah, biakan memungkinkan tetapi jarang dilakukan. Diagnosis utamanya didasarkan uji serologis. Pengobatan dengan *doxycycline*. *E. equi* (*human granulocytic ehrlichiosis*) memiliki gejala klinis sama dengan *human monocytic ehrlichiosis* tetapi mortalitasnya lebih tinggi yaitu 10%. Diagnosis laboratorium dan pengobatan sama dengan *E. Chaffeensis*. *E. sennetsu* (*Sennetsu fever*) memiliki gambaran klinis mirip *infectious mononucleosis* dengan demam, letargi, limfadenopati servikal, peningkatan jumlah sel mononukleus dan limfosit atipik perifer. Diagnosis laboratorium dengan serologis, pengobatan dengan tetrasiklin, penyakit ringan ini dan tidak ada komplikasi atau fatal.

*Coxiella burnetii* (*Q fever*) menginfeksi makrofag dan bertahan hidup (*survive*) serta bermultiplikasi dalam fagolisosom, bakteri dilepas dengan cara lisis sel dan fagolisosom. Infeksi terjadi karena inhalasi partikel mengandung kuman ini. Bakteri akan berkembang di paru-paru dan menyebar ke organ lainnya. Pneumonia dan *granulomatous hepatitis* terjadi pada kasus berat. Pada kasus kronis, kompleks imun memainkan peran pada patogenesis. Imunitas seluler penting untuk penyembuhan. *C. burnetii* sangat stabil di lingkungan karena membentuk *spore-like*. *C. burnetii* mampu menginfeksi berbagai hewan termasuk kambing, domba, sapi dan kucing. Kuman dapat ditemukan pada plasenta dan tinja hewan terinfeksi, kuman persisten di tanah dan ini merupakan fokus infeksi. *C. burnetii* menginfeksi manusia melalui susu yang tidak di-pasteurisasi. *C. burnetii* ditemukan di seluruh dunia dan umumnya menginfeksi peternak, dokter hewan, pekerja yang berhubungan dengan sapi. Penyakit dapat ringan dan asimtomatis sehingga sering tidak terdiagnosis, dapat akut atau kronis. Pada *Q fever* akut ditemukan sakit kepala, demam, menggigil dan mialgia. Gejala respirasi umumnya ringan (*atypical pneumonia*). Hepatomegali dan splenomegali dapat terjadi. Granuloma dapat terjadi dari gambaran histologi pada sebagian

besar pasien. Pada *Q fever* kronik khas terdapat endokarditis dan umumnya kerusakan katup jantung dengan prognosis buruk. Diagnosis paling umum digunakan uji serologi. Terapi dengan tetrasiklin pada akut dan kombinasi antibiotik pada kronis.

*Bartonella* merupakan basil, Gram-negatif aerobik dan sulit dibiakan. Ditemukan pada berbagai hewan tetapi tidak menyebabkan penyakit pada hewan-hewan tsb. Insekta adalah vektor penular ke manusia. Beberapa spesies dapat menginfeksi eritrosit sedangkan yang lainnya hanya melekat pada sel inang. *B. quintana* (*Trench fever*) vektornya adalah kutu manusia menginfeksi pada kulit lecet karena garukan, siklusnya dari manusia ke kutu ke manusia. Infeksi *B. quintana* dapat bersifat asimptomatik hingga berat. Gejalanya meliputi demam, sakit kepala, menggigil, dan nyeri berat pada tibia. Ruam makulopapular dapat terlihat pada rangka. Gejala-gejala tsb akan muncul berulang dalam interval 5 hari sehingga penyakit ini sering disebut *5 day fever*. Mortalitas sangat rendah. Diagnosis secara serologis dan juga PCR di laboratorium rujukan. Berbagai antibiotik efektif. Selain *B. quintana* terdapat *B. henselae* (*Cat-scratch disease*) yang terjadi setelah terpapar dengan kucing (cakaran kucing, gigitan dari kutu kucing). Klinis ringan ditandai dengan limfadenopati regional. Diagnosis dengan uji serologis.

### **Mycoplasma dan Ureaplasma**

Famili *Mycoplasmataceae* yang menginfeksi manusia ada dua genus yaitu *Mycoplasma* dan *Ureaplasma*-biasanya secara kolektif disebut *Mycoplasma*. Meskipun ada beberapa spesies *Mycoplasma* tetapi hanya 4 yang patogen bagi manusia yaitu *Mycoplasma pneumoniae* penyebab infeksi saluran nafas atas, *tracheobronchitis*, dan pneumonia atipik. *Mycoplasma hominis* menyebabkan pielonefritis, *pelvic inflammatory disease* (PID), demam *postpartum*. *Mycoplasma genitalium* dan *Ureaplasma urealyticum* menyebabkan uretritis nongonokokus.

*Mycoplasma* bakteri sangat kecil berukuran 0.2 - 0.8 mikrometer sehingga dapat melewati saringan bakteri biasa. Memiliki genom yang berukuran sangat kecil pula dan karenanya tidak mempunyai banyak jalur metabolisme sehingga dalam pembiakan diperlukan media yang kompleks. *Mycoplasma* bersifat anaerob fakultatif kecuali *M. pneumoniae* (aerob). Ciri khas *Mycoplasma* adalah tidak memiliki dinding sel, bentuknya beragam seperti bulat, bentuk buah pear bahkan filamen. Tumbuh lambat (3 minggu) dengan pembelahan biner dan membuat *fried egg colonies*-koloni sangat kecil pada lempeng agar (koloni *M. pneumoniae* memiliki gambaran granuler). Koloni *Ureaplasma* sangat kecil (*extremely small*) hingga disebut juga *T-strains* (*tiny strains*). *Mycoplasma* membutuhkan sterol untuk tumbuh dan mensintesa membran. Tiga macam spesies dapat dibedakan berdasarkan kemampuan memfermentasi glukosa (*M. pneumoniae*), arginin (*M. hominis*) dan urea (*U. urealyticum*). *M. genitalium* sangat sulit dibiakan. Patogenesis berdasarkan 3 hal yaitu: Faktor adhesi, patogen ekstrasel yang mampu melekat pada permukaan sel epitel. Protein adhesi pada *M. pneumoniae* memiliki berat 168 kD disebut P1 yang berlokasi dipermukaan kuman dan mampu melekat dengan residu asam sialat pada sel epitel inang merupakan faktor virulensi utama. Kolonisasi saluran nafas oleh *M. pneumoniae* menyebabkan lumpuhnya gerakan silia. Mekanisme *clearance* normal saluran nafas tidak berfungsi sehingga menyebabkan kontaminasi dan timbul batuk kering. Kedua adalah produk metabolik yang toksik yang merusak jaringan *hydrogen peroxide* dan *superoxide*. Patogenesis ketiga adalah imunopatogenesis dimana *Mycoplasma* mampu mengaktivasi makrofag dan merangsang produksi sitokin dan aktivasi limfosit (karena *M. pneumoniae* adalah suatu superantigen). Bukti data epidemiologi pada manusia menunjukkan bahwa sebelum timbul gejala klinis terjadi infeksi berulang terlebih dahulu-mayoritas anak terinfeksi pada usia 2 - 5 tahun tetapi penyakit baru muncul pada usia antara 5-15 tahun. *M. pneumoniae* menyebabkan pneumonia, meningkat sejalan dengan musim, terjadi wabah setiap 4 - 8 tahun. Disebarkan melalui *droplet aerosol* sehingga sangat mudah menyebar di populasi seperti keluarga dan sekolah. Penyakit secara primer mengenai anak usia 5 - 15 tahun. Sindroma klinis

*tracheobronchitis* terjadi pada 70-80% kasus. Sekitar sepertiga pasien terinfeksi akan menjadi pneumonia ringan tetapi lama (*long duration*). Pneumonia yang disebabkan kuman ini disebut *primary atypical pneumonia*. Masa inkubasi sekitar 2 – 3 minggu kemudian timbul demam, sakit kepala dan malaise dapat disertai batuk kering persisten. Gejala pada respirasi terjadi kemudian dan menetap beberapa minggu, menariknya bahwa gambaran pneumonia pada X-ray terlihat sebelum adanya gejala respirasi. Kuman dapat dibiak dari sputum sebelum timbul gejala atau selama sakit. Resolusi lambat tetapi jarang sekali fatal. Penyakit ini harus dibedakan dari pneumonia atipik lainnya. Diagnosis laboratorium, pada tahap awal diagnosis berdasarkan gamban klinis, sejalan dengan perkembangan penyakit dapat dilakukan: Pemeriksaan mikroskop, biakan umumnya dari sputum atau bilas tenggorok dikirim dengan media transpor khusus, identifikasi butuh waktu 2 –3 minggu. Serologi dengan *complement fixation test* memiliki spesifitas dan sensitifitas tinggi. Titer baru mencapai puncak pada pekan 4 - 6 setelah infeksi. *Mycoplasma* tidak memiliki dinding sel karenanya penisilin dan sefalosporin tidak efektif. Obat terpilih adalah tetrasiklin (untuk dewasa saja) dan eritromisin. Pencegahan menjadi masalah karena durasi penyakit yang panjang sehingga tidak mungkin menghindari kontak dengan pasien, vaksin belum ada.

Kolonisasi *M. hominis* dan *U. urealyticum* dapat terjadi selama kelahiran tetapi sebagian besar kasus akan sembuh, hanya sejumlah kecil yang persisten. Pada individu yang aktif secara seksual kolonisasi dapat meningkat 15% *M. hominis* dan 45% - 75% *U. urealyticum*. Pasien *carrier* bersifat asimptomatik, kuman dapat juga bersifat patogen oportunistik. Diagnosis laboratorium dengan biakan. Terapi sama dengan *M. pneumoniae*.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Infeksi Mycoplasma berbahaya, mengapa?
2. Jelaskan karakteristik Mycoplasma!
3. Manifestasi klinis infeksi Rickettsia?
4. Rickettsia termasuk infeksi zoonosis, maksudnya?
5. Jelaskan tentang *Ehrlichia* !

## MIKOLOGI

Mikologi adalah ilmu yang mempelajari tentang fungi. Sejauh ini sekitar 80,000 spesies fungi telah diketahui, kurang dari 400 penting secara medis dan kurang dari 50 spesies yang menyebabkan lebih dari 90% penyakit fungal pada manusia dan hewan. Mayoritas fungi bermanfaat bagi manusia. Mereka berada di alam sebagai dekomposer dan *recycling* zat organik. Beberapa fungi penting sebagai makanan atau yang membantu proses pembentukan keju, roti dan bir. Sebagian fungi memproduksi antibiotika seperti *penicillin* dan obat immunosupresif seperti *cyclosporine*. Fungi sangat membantu ahli genetika dan ahli biomolekul untuk mengungkap proses metabolisme yang terjadi pada sel eukariot. Selain menguntungkan fungi juga dapat merugikan karena menjadi fitopatogen misalnya menyerang padi, jagung, gandum dan tanaman lainnya.

Semua fungi adalah eukariot, memiliki sedikitnya satu nukleus, memiliki membran inti, *endoplasmic reticulum*, *mitochondria*, dan *secretory apparatus*. Mayoritas fungi hidup secara aerob obligat atau aerob fakultatif dan kemotropik dengan cara mengeluarkan enzim degradasi untuk mencerna berbagai substrat organik mengubahnya menjadi nutrisi yang larut dan secara pasif atau transpor aktif akan masuk ke dalam sel fungi.

Infeksi fungi disebut mikosis (*mycoses*). Mayoritas fungi patogen bersifat eksogen yang habitat alamnya di air, tanah atau sampah organik. Mikosis yang paling sering yaitu *candidiasis* dan *dermatophytosis* merupakan *normal microbial flora* atau setidaknya mampu bertahan hidup (*survive*) dengan cara beradaptasi pada inang manusia. Mikosis dikelompokkan menjadi *superficial*, *cutaneous*, *subcutaneous*, *systemic*, dan *opportunistic*. Pengelompokan ini mencerminkan tempat masuknya infeksi (*portal of entry*) dan letak awal infeksi. Pengelompokan tersebut tidak sepenuhnya ideal karena adanya tumpang-tindih misalnya mikosis sistemik dapat juga memiliki manifestasi subkutan dan sebaliknya. Mayoritas pasien dengan mikosis oportunistik memiliki penyakit serius yang mendasarinya dan imunitas yang lemah. Selama infeksi fungi, inang

akan membentuk respon imun humoral maupun sistemik. Sejalan dengan kemajuan kedokteran yang dapat memperpanjang *survival* penderita kanker, AIDS, dan pada pada pasien transplantasi organ serta *stem cell*, maka insiden mikosis oportunistik meningkat dramatis. Fungi patogen tidak memproduksi toksin yang poten, patogenesisnya bersifat kompleks dan poligenik. Mayoritas mikosis sulit diobati karena fungi adalah eukariot yang sebagian gen dan produknya homolog dengan gen manusia. Akibatnya pengobatan anti fungal sedikit yang benar-benar spesifik.

### **Morfologi, Klasifikasi dan Identifikasi**

Fungi tumbuh dalam dua bentuk morfologi dasar yaitu ragi atau *yeast* dan hifa atau *mold (mould)*. Pertumbuhan dalam bentuk *mold* berasal dari koloni multisel filamentosa. Filamen ini berupa tubulus bercabang yang disebut hifa atau *hyphae* dengan diameter antara 2-10  $\mu\text{m}$ . Kondensasi untai hifa yang terbentuk selama pertumbuhan aktif disebut *mycelium*. Sebagian hifa tampak jelas sel-selnya terpisah oleh septa, yang khas terlihat selama periode pembentukan hifa. *Zygomycetes* memproduksi hifa yang hampir tidak berseptata. Hifa yang menembus medium dan menyerap nutrisi disebut hifa vegetatif atau *substrate hyphae*. Sebaliknya *aerial hyphae* menonjol ke permukaan *mycelium* dan merupakan struktur reproduktif. Pada medium standar misalnya *Agar Sabaroud*, fungi akan memproduksi koloni yang memiliki ciri berbeda dalam hal kecepatan pertumbuhan (*rates of growth*), tekstur dan pigmentasi. Umumnya secara mikroskopis identifikasi jamur hanya sampai pada level genus.

Ragi adalah sel tunggal umumnya berbentuk sferis atau elips dengan diameter antara 3-15  $\mu\text{m}$ . Mayoritas ragi bereproduksi dengan cara bertunas (*budding*). Beberapa spesies memproduksi tunas yang gagal memisah dan jadi memanjang seperti rantai yang disebut *pseudohyphae*. Koloni ragi umumnya lembut, *opaque*, berukuran 1–3 mm, *cream-colored*. Karena koloni dan morfologi mikroskopis berbagai ragi relatif sama maka identifikasi spesiesnya didasarkan pada tes fisiologi dan beberapa gambaran morfologi yang khas. Sebagian spesies

berupa fungi dimorfik yang dapat tumbuh dalam bentuk hifa maupun ragi, tergantung kondisi lingkungannya.

Semua fungi memiliki dinding yang kaku (*rigid*) yang menjaga keutuhan bentuknya. Dinding sel tersebut berupa lapisan karbohidrat yaitu rantai panjang polisakarida dan ditambah glikoprotein serta lipid. Dinding sel berperan penting selama infeksi, komponennya melekat pada sel inang dan memprovokasi respon radang. Dinding sel fungi tidak dapat dihancurkan oleh inang tetapi akan memicu respon imun seluler sehingga timbul antibodi spesifik yang berguna untuk diagnostik. Beberapa fungi memiliki dinding sel dengan zat tambahan melanin yang diduga berperan sebagai salah satu faktor virulen.

Selain dalam bentuk vegetatif, fungi dapat membentuk spora untuk meningkatkan daya *survival*. Spora resisten terhadap berbagai bahan kimia dan kondisi fisik lingkungan yang ekstrem dan selalu siap menjadi vegetatif pada saat lingkungan sesuai. Spora dapat terbentuk pada fase reproduksi seksual maupun aseksual. Spora aseksual berupa *mitotic progeny* disebut *mitospores* yang secara genetik memiliki ciri identik. Fungi yang penting dalam dunia kedokteran memproduksi dua tipe spora aseksual yaitu *conidia* dan *sporangiospora*. Gambaran spora mencerminkan *ontogeny* atau asal-usul induknya. Beberapa fungi, sel vegetatifnya bertransformasi menjadi *conidia* misalnya *arthroconidia*, *chlamydoconidia*. Fungi lainnya membentuk *conidia* dari *conidiogenous cell* yang melekat pada hifa khusus yang disebut *conidiophore*. Pada *zygomycetes*, *sporangiospora* terbentuk karena replikasi mitosis dan spora diproduksi dalam kantong yang disebut *sporangium*.

Fungi terbagi dalam 4 filum yaitu: *Chytridiomycota*, *Zygomycota*, *Ascomycota* dan *Basidiomycota*. Filum terbesar adalah *Ascomycota* (*Ascomycetes*) yang meliputi lebih dari 60% populasi fungi dan sekitar 85% penyebab infeksi pada manusia. Selain Filum *Ascomycota*, fungi patogen bagi manusia berasal dari filum *zygomycetes* atau *basidiomycetes*. Spesies fungi dikelompokkan dalam filum, kelas, ordo, famili dan genus berdasarkan tipe reproduksi seksual, fenotip



morfologi dan fisiologi, dan hubungan filogenetik. Reproduksi seksual terjadi karena perkawinan galur yang cocok yang distimuli oleh feromon untuk membentuk *plasmogamy*, *nuclear fusion*, dan *meiosis*, dan berakhir dengan pertukaran materi genetik (*exchange of genetic information*). Isolat aseksual dan sporanya direproduksi dengan cara klonal. Banyak spesies diberi nama sesuai bentuk seksual (*teleomorphic*) dan aseksual (*anamorphic*).

Reproduksi seksual *Zygomycota* (*Zygomycetes*) membentuk *zygospore*, sedangkan reproduksi aseksual membentuk *sporangia*. Hifa vegetatif terpisah oleh septa misalnya: *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor*, *Pilobolus*. Reproduksi seksual *Ascomycota* (*Ascomycetes*) terjadi dalam kantung atau *ascus* dimana *karyogamy* dan *meiosis* membentuk *ascospora*. Reproduksi aseksual terjadi melalui *conidia* misalnya: *Ajellomyces* (*anamorphic genera*, *Blastomyces* dan *Histoplasma*), *Arthroderma* (*anamorphic genera*, *Microsporum* dan *Trichophyton*), *Coccidioides* dan ragi (*Saccharomyces* dan *Candida*). Reproduksi seksual *Basidiomycota* (*Basidiomycetes*) menghasilkan 4 progeni *basidiospore*. Hifa memiliki septa yang kompleks misalnya: *Mushrooms*, *Filobasidiella neoformans* (*anamorph*, *Cryptococcus neoformans*).

Mayoritas fungi tumbuh di alam dan mudah tumbuh dalam media yang mengandung nitrogen dan karbohidrat sederhana. Medium mikologi tradisional yaitu *Agar Sabouraud* yang berisi glukosa dan pepton (pH 7.0), bagus digunakan karena tidak menyokong untuk pertumbuhan bakteri. Selain agar ini, juga dapat digunakan *inhibitory mold agar* yang dapat *me-recovery* fungi dari spesimen klinis. Untuk membiakan fungi dari spesimen nonsteril ditambahkan antibiotika seperti *gentamicin*, *chloramphenicol* dan *cycloheximide* untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur saprofit.

Fungi dapat diidentifikasi atas dasar morfologinya misalnya berbentuk sel ragi seperti *Candida albicans*. Sel ragi dengan *budding* atau *pseudohyphae*. Fungi berbentuk hifa dapat berseptata, tanpa septa, berkonidia dan tanpa konidia. Fungi dimorfik yaitu fungi yang di alam bebas berbentuk hifa (hidup pada suhu 30°C)

tetapi dalam tubuh manusia berbentuk sel ragi (37°C) misalnya *Histoplasma capsulatum*.

Pemeriksaan laboratorium awal untuk mengidentifikasi fungi adalah dengan preparat langsung. Bahan pemeriksaan (spesimen) berasal dari organ yang sakit, misalnya kerokan kulit, kuku, rambut, nanah, jaringan biopsi, dahak, cairan plera, cairan asites, LCS, dll. Dibuat preparat dengan *KOH 10% + Glycerin* dan diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 10x dan 40x untuk mencari bentuk sel ragi atau bentuk hifa. Setelah cara awal ini dapat dilakukan identifikasi lainnya dengan imunofluoresen (*Calcofluor-KOH*), tinta hitam untuk bahan pemeriksaan LCS (mencari *Cryptococcus*). Pembiakan biasanya pada media agar yang ditambahkan antibiotika, diinkubasi pada suhu kamar, selama: 1-2 minggu. Beberapa contoh media adalah *Agar Sabouraud*, *Agar Sabouraud Dextrose*, *Agar Darah*, *PDA*, *Agar mycosel*, *Agar Cornmeal*, dll. Identifikasi koloni didasarkan pada reaksi biokimiawi untuk sel ragi, *conidia* untuk bentuk hifa. Tes serologi dilakukan pada infeksi jamur sistemik. Pemeriksaan lainnya adalah gel imunodifusi, tes fiksasi komplemen, tes aglutinasi latex, tes ELISA, *DNA probe* (pelacak DNA) karena tiap spesies memiliki karakteristik DNA & RNA yang bersifat spesifik dengan cara hibridisasi yang di-*labelling* zat radioaktif <sup>125</sup>Iodine, <sup>3</sup>H atau zat *chemiluminescens*, pembacaan pada *Geiger Counter* dihitung CPM (*Count Per Minute*), tes kulit didasari mekanisme DTH (*delayed type hypersensitivity*) misalnya *Histoplasmin* untuk *H. Capsulatum* dan *Coccidioidin* untuk *C. immitis* (prinsip kerja sama dengan tes tuberkulin) dan pemeriksaan histopatologi.

### **Penyakit dan Terapi**

Umumnya fungi menimbulkan penyakit kronis, dapat menyerang berbagai organ tubuh manusia seperti kulit, kuku, rambut, subkutan dan berbagai organ interna. Cara penularan penyakit akibat fungi dapat terjadi dari tanah atau *geophylic* misalnya *H. Capsulatum*, ditularkan oleh hewan atau *zoophylic* misalnya *M. Canis* dan antar manusia atau *anthropophylic* misalnya *C. Albicans*.

Penyakit fungi merupakan penyulit pada beberapa kondisi seperti pada bayi prematur, manula, pengobatan antibiotika jangka panjang, pemberian sitostatika, pemberian kortikosteroid, pasien transplantasi, pasien AIDS, TBC dan infeksi nosokomial. Indonesia yang beriklim tropis merupakan lingkungan yang ideal untuk tumbuhnya berbagai penyakit akibat infeksi fungi misalnya dermatomikosis yaitu infeksi jamur pada kulit.

Tabel 6. Organisme dan Mikosis

Tipe Mikosis	Penyebab	Penyakit
Superficial	<i>Malassezia</i> sp <i>Hortaea werneckii</i> <i>Trichosporon</i> sp <i>Piedraia hortae</i>	Pityriasis versicolor Tinea nigra White piedra Black piedra
Cutaneous	<i>Microsporum</i> sp, <i>Trichophyton</i> sp, <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida albicans</i> dan <i>Candida</i> sp	Dermatophytosis  Candidiasis kulit, mukosa atau kuku
Subcutaneous	<i>Sporothrix schenckii</i> <i>Phialophora</i> <i>verrucosa</i> , <i>Fonsecaea pedrosoi</i> . <i>Pseudallescheria</i> <i>boydii</i> , <i>Madurella mycetomatis</i> <i>Exophiala</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Exserohilum</i>	Sporotrichosis Chromoblastomycosis  Mycetoma  Phaeohyphomycosis
Endemic (primary, sistemic)	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>C posadasii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Coccidioidomycosis Histoplasmosis Blastomycosis Paracoccidioidomycosis
Opportunistic	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida</i> sp <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus</i> sp <i>Rhizopus</i> sp, <i>Absidia</i> , <i>Mucor</i> , zygomycetes <i>Penicillium marneffeii</i>	Sistemic candidiasis Cryptococcosis Aspergillosis Mucormycosis (zygomycosis)  Penicilliosis

### Mikosis Superfisial

*Otomycosis (otitis externa)* yaitu infeksi fungi pada telinga luar. Disebabkan oleh *Aspergillus*, *Mucor* dan *Penicillium*. Dapat mengenai semua usia, terutama anak-anak dan dapat pula menyertai infeksi bakteri. Pengobatan dengan pemberian antimikotika topikal seperti *nystatin*, amfoterisin B dan *neomycin* tetes telinga. *Pityriasis versicolor* (panu) disebabkan oleh *Malassezia furfur*. Dijumpai di seluruh dunia, terutama pada dewasa muda akibat

hiperhidrosis, higiene-sanitasi yang buruk. Lokasi yang paling sering adalah dada, punggung, lengan, kaki, leher dan wajah. Terlihat kulit bewarna lebih pucat (hipopigmentasi), lesi ireguler, bersisik mirip *erithrasma*. Jika disinari dengan lampu *Wood* (ultraviolet) akan tampak fluoresensi coklat-kekuningan. Pasien merasa gatal dan bersisik yang jika diangkat tidak berdarah. Pemeriksaan laboratorium dengan kerokan kulit kemudian dibuat preparat KOH 10% atau pewarnaan PAS, akan tampak hifa pendek dengan beberapa sel bundar, berdinding tebal dan *budding*. Tidak perlu pembiakan. Pengobatan dengan salep *Whitfield* berisi benzoat = salisilat. *Black Piedra* disebabkan *Piedra hortai* yang habitatnya di tanah, tersebar di Amerika Selatan, Jawa, Vietnam. Dapat menginfeksi semua usia baik laki-laki maupun wanita, menginfeksi rambut kepala sehingga terbentuk nodul disekeliling batang rambut. Pemeriksaan laboratorium dengan memeriksa rambut + KOH 10%. Pada medium biakan tampak koloni bewarna hitam kehijauan, dijumpai *chlamydokonidia* dan *ascospora*. *White Piedra* disebabkan *Trichosporon beigeli*, menginfeksi rambut pubis, aksila dan jenggot. Rambut tampak nodul coklat muda yang mudah lepas. Pada pembiakan tampak koloni bewarna krim, keriput dan berlilin, yang terdiri dari hifa. *Leptothrix (Trichomycosis Axillaris)* disebabkan *Corynebacterium tenuis*, menyerang rambut aksila dan pubis sehingga rambut menebal. Pemeriksaan dengan lampu *Wood* tampak fluoresensi hijau keabu-abuan, tidak perlu pembiakan. Pengobatan basahi rambut dengan alkohol 1-2% dan dicukur gundul. *Tinea Nigra* disebabkan *Exophiala werneckii*, lokasi pada telapak tangan sehingga kulit terinfeksi akan berubah kecoklatan-hitam, tidak bersisik. Pemeriksaan laboratorium kerokan kulit (+) KOH 10%, tampak hifa coklat kehitaman dengan blastokonidia pada sel epite. pembiakan koloni tampak hitam berkilap seperti koloni ragi yang lama-kelamaan berubah menjadi hijau tua-keabu abuan (*mold*).

Infeksi kulit, kuku dan rambut (dermatofitosis) dijumpai di seluruh dunia. Dermatofitosis dimulai pada stratum korneum lalu masuk ke dalam lapisan epitel kulit disebabkan oleh fungi berbentuk hifa yaitu *Microsporum*, *Trichophyton* dan *Epidermophyton*. Fungi berbentuk sel ragi *Candida* juga dapat menyebabkan dermatofitosis. Infeksi bersifat menahun dengan gejala minimal pada rambut

dapat bersifat *endothrix* dan *ectothrix*. Penamaan penyakit sesuai lokasi infeksi. *Tinea Capitis* disebabkan oleh *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *T. tonsurans* dan *M. Gypseum*. Infeksi pada kulit kepala dan rambut, pada anak laki laki lebih banyak terjadi dibanding pada anak perempuan. Sangat menular melalui handuk, baju, topi dll, dapat ditularkan dari hewan ke manusia misalnya *M. canis* dari anak kucing ke manusia. *M. gypseum* menular dari anak anjing ke manusia. Pasien akan merasa gatal, pengelupasan kulit kepala dan terbentuk papula sehingga lingkaran infeksi makin lebar, rambut mudah patah menjadi botak tetapi tidak merata. Pada rambut dijumpai arthrokonidia (*ectothrix*). Pemeriksaan dengan lampu *Wood* tampak fluoresensi kebiruan. Infeksi *M. gypseum* tanpa pengobatan akan menjadi reaksi radang yang menghebat disebut favus. Penyebab tersering di Amerika Serikat adalah *T. Tonsurans*, juga dapat pula disebabkan oleh *T. violaceum*, *T. verrucosum*, *T. schoenleinii* dan *T. Megninii*. Jika tidak diobati lesi akan menjadi kerion yaitu abses disekeliling folikel rambut.

*Tinea Corporis* dikenal juga sebagai *Tinea Circinata* memiliki dua tipe yaitu annular dan vesicular. Tipe annular tampak bagian tengah mengelupas lalu membaik dengan tepi yang terus melebar disertai pembentukan vesikula dan papula yang disebut *papulosquamous plaque*. Tipe vesikular berupa reaksi radang dengan tepi menebal sementara bagian sentralnya tampak vesikel yang mengelupas menjadi krusta. Mikosis ini disebabkan golongan *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* dan *Trichophyton*.

*Tinea Barbae* yaitu infeksi fungi pada wajah dan leher - pada bagian yang berbulu yaitu jenggot dan kumis. Menular dari hewan ternak ke manusia. Penyebab terutama *T. mentagrophytes*, *T. Verrucosum* dan jarang *T. rubrum*, *M. canis*, *T. Violaceum*. Pada kasus yang berat radang disertai kerion terutama pada sudut rahang bawah. Kulit yang terserang tampak merah tua dengan bintik abses perifolikuler. Bulu menjadi rapuh, mudah patah, suram. Pemeriksaan dengan lampu *Wood* akan berfluoresensi.

*Tinea Cruris* mengenai daerah selangkangan, perineum dan perianal. Terdapat di seluruh dunia, disebabkan oleh *E. floccosum*, *T. Mentagrophytes* dan *T. rubrum*. Kulit menjadi hiperpigmentasi kecoklatan dengan batas yang jelas,

mengelupas dan tepi berupa vesikopustula kecil. Terjadi bilateral walaupun tidak simetris. Gejala permulaan berupa rasa gatal yang jika berkeringat akan semakin gatal.

*Tinea Pedis (Athlete's Foot)* merupakan infeksi jamur yang paling sering dijumpai diantara narapidana, serdadu, dan anak asrama. Di negara tropis kasusnya lebih sering dijumpai terutama pada orang dewasa laki-laki. Penyebabnya adalah *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* dan *Candida*. Penyakit ini dapat berlangsung berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Tampak reaksi radang disela jari berupa vesikel yang menjalar ke telapak kaki. Kulit mengalami maserasi, mengelupas, pecah-pecah, jika digaruk terjadi infeksi bakteri yang dapat menyebar ke tempat lain seperti aksila, tangan dan tungkai.

*Tinea Unguium* adalah infeksi jamur pada kuku yang disebabkan oleh jamur berbentuk hifa dari *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* dan *E. floccosum*. Jika disebabkan golongan *Candida* dinamakan *Onychomycosis*. Terjadi terutama pada pasien perempuan berusia 40-50 tahun. Sulit diobati karena menginfeksi dasar kuku sehingga kuku tampak buram berwarna kecoklatan dan bergerigi, menjadi tebal lalu terlepas.

*Dermatophytids* yaitu reaksi alergi pada jari atau tangan akibat infeksi fungi dibagian tubuh lainnya. Penyakit menghilang jika sumber infeksi diobati hingga sembuh. Biasanya alergi terhadap golongan *Trichophyton*.

### **Mikosis Subkutan**

Terjadi secara insidental akibat tertusuk duri atau jarum/benda tajam dimana fungi masuk kedalam tubuh dari tanah. Biasanya terlokalisir dan bersifat menahun. Jika meluas dapat disertai kerusakan jaringan.

*Mycetoma* atau *Maduromycosis*, *Madura foot* adalah mikosis subkutan yang menginfeksi kaki atau tangan. Fungi masuk dari kulit kemudian ke subkutan dan selanjutnya ke tulang/jaringan lain. Lesi mula-mula tampak seperti papula subkutan, nodul kecil, keras, pada lokasi yang sering trauma hingga terbentuk sinus yang berisi nanah kuning kemerahan disertai granula hitam. Penyebabnya golongan *Actinomycetes*, *Nocardia*, *Actinomadura* dan *Streptomyces*. Penyebab

lain adalah *Pseudallescheria*, *Acremonium*, *Exophiala jeanselmei*, *Madurella mycetomatis*. Kaki akan membengkak, warna kulit berubah disertai kerusakan jaringan dan ulserasi. jika terjadi infeksi sekunder dan terasa nyeri.

*Chromoblastomycosis* disebabkan *Fonsecaea pedrosoi*, *F. compacta*, *Cladosporium carrionii* dan *Phialophora verrucosa*. Terjadi akibat tertusuk serpihan kayu. Kulit tampak berupa papilloma seperti kutil, merah keunguan, tumbuh lambat lalu terjadi ulserasi. Penyebaran terjadi melalui saluran limfe. Ciri khas mikosis ini adanya *sclerotic bodies* berwarna kecoklatan bercampur nanah.

*Sporotrichosis* disebabkan *Sporothrix schenckii* yang tersebar di seluruh dunia. Terinfeksi akibat tertusuk duri. Gejala awal seperti kutil dengan furunkel atau epiteloma yang jika diraba berupa nodul subkutan yang perlahan-lahan membesar, daerah radang yg keras, lalu ulserasi. Terjadi limfadenopati sekunder kemudian nekrosis dan ulserasi. Dapat disertai infeksi paru.

*Rhinosporidiosis* disebabkan *Rhinosporidium seeberi*. Mula-mula berupa tumor polipoid pada membrana mukosa hidung, mata, mulut atau laring. Dijumpai di seluruh dunia terutama India. Tampak eksudat jaringan menunjukkan bentuk sferula dengan diameter 300 um, mengandung endospora bulat didalamnya.

*Lobomycosis* disebabkan oleh *Loboa lobo*. Penyakit pada manusia dan lumba-lumba. Tampak kulit membengkak akibat infeksi subepidermal kronik yang terlokalisir, disusul pembentukan keloid, verrukoid dan lesi noduler. Penyebaran Amazon-Brasilia. infeksi berupa trauma kulit dengan nodul kecil, keras, mirip keloid, berbatas tegas, dapat digerakkan, permukaan rata, berwarna kecoklatan dengan telangiektasia sedangkan kulit disekitarnya tampak normal, tidak nyeri, sedikit gatal dan dapat terjadi autoinokulasi ke bagian tubuh lain. Lesi yang menahun berbentuk verrucoid kemudian menjadi ulserasi.

*Phaeohyphomycosis* disebabkan golongan *Dematiaceous fungi* (jamur yang dinding selnya berwarna kecoklatan karena mengandung pigmen melanin) seperti *Wangiella dermatitidis* dan *Exophiala jeanselmei*. Lesi berupa massa/nodul subkutan yang soliter, berbatas jelas, asimtomatik dan tidak nyeri. Dapat berubah bentuk menjadi kista keras dengan diameter mencapai beberapa sentimeter, kadang terjadi ulserasi dengan pus yang mengandung badan sklerotik berwarna

kecoklatan (mengandung hifa atau sel sklerotik). Lokasi infeksi pada kaki, tungkai, tangan, lengan, punggung, dll. Fungi masuk melalui tusukan duri/suben.

### **Mikosis Sistemik**

Biasanya terjadi akibat penularan melalui paru yang menjalar ke peredaran darah/limfe sistemik. Penyebabnya, fungi dimorfik, yaitu *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* dan *Paracoccidioides brasiliensis*. Golongan fungi lain adalah *cryptococcosis*, *aspergillosis*, sedangkan *mucormycosis* dan *candidiasis* digolongkan ke dalam infeksi oportunistik. Mikosis sistemik dapat berakibat fatal pada pasien dengan imunitas yang menurun seperti pada pasien AIDS atau yang mendapat imunosupresan. Adanya infeksi primer dapat dikenali dengan tes kulit. Untuk menegakkan diagnosis dapat dilakukan tes serologi selain sediaan langsung dan pembiakan.

Blastomycosis disebabkan oleh *Blastomyces dermatitidis*. Penyakit ini bersifat kronik, supuratif dan granulomatous.. Mikosis ini menyerang laki-laki usia 20 - 40 tahun, dijumpai di seluruh dunia, biasanya dimulai dari paru tetapi dapat pula melalui kulit kemudian ke subkutan. Lesi biasanya pada kulit wajah berupa makulopapuler dengan nanah yang seropurulent lalu menjadi krusta. Mikosis dapat menyebar ke perifer berupa abses multipel kecil yang jika sudah sembuh menjadi jaringan parut/keloid, yang menyerupai kanker kulit. Infeksi paru primer ditandai oleh nyeri dada yang menyebar dan berlangsung bertahun-tahun tanpa keluhan yang berarti. Histopatologi jaringan terinfeksi tampak bentuk sel ragi besar, bulat, berdinding tebal dengan *budding* berukuran 7-20  $\mu\text{m}$ .

*Paracoccidioidomycosis* tersebar di Amerika Tengah dan Selatan, diantara pekerja perkebunan. Infeksi primer di paru menyebar ke organ lain. Pada stadium awal berupa lesi granulomatous, kronik pada bibir dan mukosa mulut lalu menyebar ke hidung, wajah, organ dalam dan glandula adrenal. Nanah dan jaringan terinfeksi menunjukkan adanya bentuk ragi besar bulat, berdinding tebal, dengan *multiple budding* berukuran 10-16  $\mu\text{m}$  (mirip kemudi kapal).

*Coccidioidomycosis* disebabkan oleh *Coccidioides immitis* yang penyebarannya terutama di San Joaquin Valley, California dan gurun kering



SouthWest USA. Infeksi primer di paru kemudian menyebar ke organ lain berupa granuloma *coccidioidal* yang mirip tuberkel pada tuberculosis paru. Sekitar 60% kasus bersifat asimptomatik, terdeteksi dengan *skin test coccidioidin*. Pada kasus lain terjadi *pneumonitis* dengan infeksi paru berat. Mikosis ini dapat menimbulkan kavitas yang berdinding tipis (*egg shell cavity*). Pus dan hasil biopsi jaringan menunjukkan adanya sferula berdinding tebal, berdiameter 20-80  $\mu\text{m}$ , berisi endospora. Pada biakan tampak pembentukan *arthroconidia*.

*Histoplasmosis* yang disebabkan oleh *H. capsulatum*. Infeksi paru sangat mirip tuberkel. Fungi dijumpai di tanah yang banyak mengandung zat organik seperti kotoran burung/ayam/kelelawar. Penyebaran di seluruh dunia. Penularannya sangat tinggi tetapi > 65% tanpa gejala dan sembuh spontan. Gejala awal mirip flu hingga terbentuk nodul kalsifikasi di paru. Hanya 0.2% penderita menjadi sakit berat dan meninggal. Kavitas paru mirip pada kasus tuberculosis, berada di apeks, bilateral, kronik. Penyakit yang bersifat progresif dapat menjadi penyakit obstruksi paru menahun. Sering kali disertai limfadenopati sehingga perlu dibedakan dengan limfoma maligna. Jika histoplasma menyebar dapat terjadi hepatomegali/splenomegali, enteritis ulserativa atau infeksi mukokutan. Pasien meninggal akibat sepsis.

### **Mikosis Oportunistik**

Mikosis ini biasanya disebabkan golongan fungi yg termasuk flora normal, tetapi menjadi patogen akibat menurunnya daya tahan tubuh. Termasuk dalam penyebab mikosis ini adalah *aspergillosis*, *candidiasis*, *cryptococcosis* dan *mucormycosis* (*mucor*, *rhizopus* dan *gol.zygomycota*). Penyebab lainnya adalah *Pseudallescheria boydii*, *nocardia*, *fusarium* dan *trichosporon*. Infeksi terjadi karena adanya faktor predisposisi seperti kanker, tuberculosis, diabetes mellitus, avitaminosis, irradiasi, ulkus peptikum, bronchiectasis, kemoterapi, pembedahan, kateterisasi, hiperalimentasi, flebotomi dan transfusi.

Penyebab dari golongan ragi adalah *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilopsis* merupakan flora normal mulut, saluran cerna dan vagina yang menyerang bagian tubuh manapun pada semua usia. Adanya gangguan ekologi misalnya perubahan pH vagina, gangguan metabolisme, kerusakan jaringan, perubahan gaya hidup sehingga *Candida* mudah berpenetrasi kedalam jaringan. Infeksinya sangat beragam berupa infeksi akut, kronik, superfisial dan metastasis. Lokasi infeksi: pada sela jari, oral, perianal, vulvovaginal, bronchial, pulmonal, sistemik, kuku maupun kutan. Manifestasi lain: candidiasis adalah alergi kulit akibat beredarnya antigen *Candida* dalam peredaran darah. Pada anak dengan kelainan leukosit, gangguan thymus ataupun poliendokrin dapat terjadi candidiasis mukokutan kronik. Pemeriksaan laboratorium dengan sediaan KOH dan pembiakan pada Agar Sabouraud tampak koloni kecil, putih, krim, halus dan lunak dengan bau seperti buah ranum. Identifikasi spesies dengan tes asimilasi dan fermentasi. Pengobatan menggunakan golongan *ketoconazole*, *nystatin*, *amphotericin B* dan gentian violet topikal.

*Cryptococcosis* merupakan infeksi fungi oportunistik subakut/kronik yang disebabkan oleh *Cryptococcus neoformans*. Fungi berasal dari tanah, mempunyai kapsul. Lokasi infeksi pada paru, otak, tulang, kulit kemudian menyebar ke aliran darah menyebabkan fungemia. Mikosis ini juga dapat menyertai penyakit lain seperti Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), leukemia, limfoma, terapi kortikosteroid, dll. Fungi masuk melalui inhalasi di paru menyebabkan *cryptococcosis* kemudian masuk ke saraf pusat menyebabkan meningitis. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan *nonsuppurative tissue response* yang mula-mula bersifat gelatinous menjadi granuloma. Pada kulit dapat timbul makula merah berubah menjadi nodul keras dan mengeluarkan eksudat seropurulen. Tes serologi dapat dilakukan dengan serum atau cairan serebro spinal. Pada biakan tampak koloni yang mukoid, berkilap, krim, kecoklatan. Identifikasi dengan tes asimilasi karbohidrat. mengandung enzim phenoloxidase menghasilkan koloni coklat.

*Geotrichosis* dan *Trichosporonosis* disebabkan oleh *Geotrichum candidum* dan *Trichosporon beigelii*. Lesi berupa *oral thrush* atau diare nonspesifik. Predisposisi neonatus, pemberian antibiotika jangka panjang atau gangguan sistem imunitas tubuh. Pada pasien immunosupresi berat dapat menyebabkan infeksi primer pada paru kemudian menjadi infeksi sistemik yang berakibat fatal. Pada sediaan KOH tampak sel oval/*arthroconidia* atau *blastoconidia*.

Mikosis oportunistik akibat infeksi fungi bentuk mycelial (hifa) adalah Aspergillosis dimana *Aspergillus* biasa dijumpai bebas di alam pada biji-bijian, produk makanan (kacang) dan pada nasofaring manusia. Fungi ini menghasilkan toksin (afla toxin) atau alergen. Dapat terjadi infeksi invasif jika imunitas menurun. Pada infeksi penderita tuberculosis dapat terbentuk kavitas berupa aspergilloma (fungus ball). Selain itu dapat juga menyebabkan keadaan *allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Infeksi sistemik dapat menyerang saluran cerna, saraf pusat, jantung, ginjal, hati, glandula tyroid dll. Diagnosis dapat ditegakkan dengan tes serologi (imunodifusi). Pada pembiakan tampak koloni coklat kehijauan. Jaringan biopsi tampak hifa bercabang secara *dichotomous*, pada sediaan KOH tampak konidia yang khas.

*Mucormycosis* disebabkan fungi golongan *mucorales* (*zygomycota*) menyerang sinus, jaringan bola mata, saraf pusat, paru, kornea dan jaringan subkutan. Tipe rhinoserebral pada diabetes mellitus dapat berakibat fatal jika menginvasi pembuluh arteri otak. Infeksi paru biasanya pada pasien leukemia, limfoma dan diabetes mellitus. Penyebab tersering adalah *Rhizopus oryzae*, *Absidia corymbifera*, *Rhizopus pusillus* dan *Mucor spp.* *Mucormycosis* dapat terjadi pada mukosa hidung/sinus, pada pemeriksaan patologi tampak hifa nonseptata yg besar. Pada pembiakan dapat tumbuh dengan cepat, koloni putih keabuan seperti kapas dan diidentifikasi sesuai karakteristik koloninya. Sangat sukar diobati.

Infeksi *Actinomyces* biasanya menyebabkan *Mycetoma* lokal dan kemudian sistemik. Organisme ini terdiri dari genus aerobik dan anaerobik,

merupakan bakteri yang berbentuk batang memanjang, bercabang seperti filamen (mirip fungi). *Actinomyces sp.* dapat dijumpai sebagai flora normal mulut.

*Actinomycosis* misalnya *Actinomycosis Cervicofacial* (lumpy jaw) disebabkan *Actinomyces* Gr (+) anaerob, bentuk filamen. Infeksi dimulai dari mulut, akibat trauma atau kebersihan yang tidak terjaga, mula mula terjadi pembengkakan tanpa nyeri, lalu nodul mengeras, pecah dan keluar nanah terbentuk sinus keluar kulit disertai penularan ke jaringan disekitarnya. Penyembuhan akan disertai jaringan parut. Pada sekitar 15% kasus disertai infeksi paru akibat penyebaran infeksi *buccal* atau infeksi primer dasar paru hingga terjadi pleuritis mirip tuberkulosis atau bronkhitis kronis. Infeksi mikroba ini juga dapat menyertai trauma tusuk abdomen, radang pelvic (PID) pada pemakaian kontrasepsi IUD hingga menginvasi endometrium. Infeksi ileocaecal dapat mirip apendisitis atau salpingitis. Pada jaringan terinfeksi tampak sulfur granul yang terdiri dari hifa bercabang, Gram (+), mirip difteroid. *A. israelii* dapat dibiakkan di suasana anaerob pada medium thioglikolat, tampak pertumbuhan di dasar tabung, berwarna krim.

Nocardiosis disebabkan oleh berbagai spesies *Nocardia* yang banyak dijumpai di tanah. Infeksi melalui paru-paru atau luka di kaki. Di dalam paru tampak lesi infiltratif menjadi empyema dan dapat menjalar ke otak, kulit/jaringan lain. *N. asteroides* tidak membentuk sulfur granul, berbeda M tbc (*Nocardia* tahan asam lemah). Biasanya nocardiosis tanpa pembentukan kavitas. *N. brasiliensis* membentuk sinus tract dan granul. Di jaringan otak nocardiosis menimbulkan abses yang harus dibedakan dari neoplasma. Mikroba ini dapat pula menyerang organ lain seperti ginjal, limpa, hati, glandula adrenal dan pankreas. Jika metastasis/diseminasi maka mortalitas akan meningkat. Pemeriksaan berasal dari spesimen berupa pus, sputum, jaringan biopsi, mikroskopis ditemukan bakteri batang bercabang Gr(+)/BTA lemah berbentuk basil/kokoid, dapat dibiakkan pada *Sabouraud Dextrosa* tampak koloni yang kering, keriput, putih-jingga.

### **Antimikosis**

Berikut ini adalah sebagian dari bahan kimia/obat yang digunakan untuk mengobati mikosis: Gentian Violet 1% (Topikal), Nystatin (Topikal), Amphotericin B (Intravenous), Imidazole (Topikal & oral), 5-Fluorocytosine (Intravenous). Obat klasik : Salep Whitfield, Tolnaftat, Salep sulfur, Kliokuinol, Asam undesilinat, Haloprogin.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan ciri khas jamur (fungi)!
2. Jelaskan identifikasi jamur sederhana dengan larutan KOH!?
3. Jelaskan tentang infeksi jamur superficialis!
4. Jelaskan tentang infeksi jamur oportunitiks!
5. Terapi infeksi jamur!
6. Jelaskan tentang infeksi jamur sistemik!
7. *C. albicans* sering kali menjadi problem oral infection pada bayi, jelaskan!
8. Sanitasi buruk dan hygiene perorangan yang kurang, menjadi problem berkembangnya infeksi jamur, jelaskan!
9. Jelaskan kelompok penyakit tinea!
10. Mengapa infeksi jamur sekarang meningkat sejalan dengan meningkatnya pasien HIV\_AIDS!

## VIROLOGI

### Definisi dan Asal-Muasal Virus

Pertanyaan yang senantiasa menggelitik para ilmuwan adalah: “Apakah virus itu hidup (*alive*)?”. Pada kenyataannya virus mampu berkembang biak/bereplikasi, bermutasi dan merespon pengaruh lingkungan misalnya timbulnya galur (*strain*) baru virus influenza dan virus yang resisten terhadap obat anti virus. Tetapi bukti menunjukkan pula bahwa virus tidak memiliki “*cellular organization*” dan ‘*inert*’ bila berada di luar sel, virus ‘hanya’ tersusun atas asam nukleat dan protein serta terkadang terdapat lipid dan enzim.

Bukti lain juga mengindikasikan bahwa virus sangat potensial menjadi penyebab infeksi utama di masa mendatang, karena: Rentang inang yang luas-dapat menembus *barrier* spesies, terjadi peningkatan virus dari binatang ke manusia, mudah sekali ditularkan misalnya melalui makanan-minuman dan udara, mampu mengalami *reassortment* antar genom sehingga lahir varian baru yang virulen.

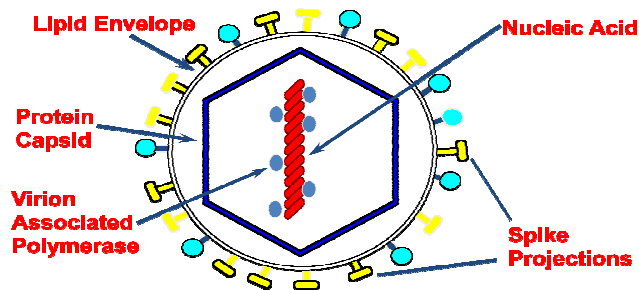
Selain “merugikan” sebagaimana tersebut, virus juga bermanfaat secara ‘*scientific*’, yaitu: Sebagai model untuk mempelajari organisasi dan ekspresi gen karena virus merupakan sistem yang relatif sederhana sehingga mudah memahami interaksi antar gen-nya, dapat menjadi vektor untuk membawa suatu gen ke sel hewan/manusia (terapi gen).

Secara sederhana mungkin dapat dikatakan bahwa virus adalah organisasi makromolekul yang terdiri dari asam nukleat (pembawa *blueprint* replikasi) dan dilindungi oleh selubung (*shell of protein units*). Dalam hal ini virus dapat disebut *inert biochemical complex* karena tidak dapat melakukan replikasi diluar sel hidup. Jika sudah menginvasi suatu sel, maka virus akan memperbanyak diri dengan ‘mesin’ milik sel inang tersebut untuk memproduksi virus utuh (*virion*). Virus bersifat *non-motile* oleh sebab itu pergerakan dan penyebarannya tergantung dari faktor mekanik luar.

Terdapat tiga hipotesis yang diajukan untuk menerangkan asal-muasal (origin) virus yaitu:

- *Retrograde evolution*: virus terbentuk dari suatu sel yang kehilangan fungsi secara bertahap sehingga tergantung kepada sel lain
- *Cellular origin*: virus terbentuk dari makromolekul (protein dan asam nukleat) dari suatu sel yang memiliki kemampuan untuk merangkai diri (*assembling*) dan bereplikasi
- *Parallel evolution*: virus termasuk dalam evolusi makhluk hidup mulai dari yang sederhana hingga makhluk multiseluler

Hingga saat ini, tidak ada bukti yang kuat yang menyokong keshahihan salah satu dari ketiga hipotesis tersebut.



Gambar 3. Skema Virus Lengkap (Virion)

### Struktur dan Klasifikasi

Virus berukuran sangat kecil yaitu sekitar 20 - 300 nanometer (nm) dan memiliki hanya DNA saja atau RNA saja. Genom virus menyandi beberapa protein, yaitu: Protein non-struktural, misalnya enzim polimerase dan Protein struktural, yaitu protein yang membentuk bangunan *virion*.

Suatu *building block* protein virus dirangkai sesuai kaidah *principles of virus architecture* membentuk selubung yang kuat yang disebut *capsid* dimana didalamnya terdapat asam nukleat. Selubung ini terbentuk dari struktur polihedron (umumnya *icosahedral*) atau spiral (*helical symmetry*). Beberapa virus mengambil (*acquire*) *outer lipoprotein coat* membran inang (membran inti atau membran sitoplasma) pada waktu proses *budding* untuk membentuk struktur *enveloped*. Semua protein permukaan virus memiliki *epitope* yang berperan

penting pada interaksi dengan komponen sel selama proses infeksi dan replikasi. Pertahanan inang (selular dan humoral) secara langsung akan merespon *viral antigenic epitopes* ini.

Virus dikelompokkan berdasarkan genomnya apakah DNA atau RNA dan kemudian jumlah untai asam nukleatnya apakah *double-stranded* (ds) DNA, dsRNA atau *single-stranded* (ss) RNA, dengan *positif sense* atau *negatif sense*. *Retroviruses* merupakan virus RNA dengan kategori khusus karena memiliki enzim *reverse transcriptase* sehingga mampu mereplikasi RNA menjadi DNA dan mengintegrasikan DNA ke genom inang.

Tabel 7. Klasifikasi Virus

Virus	Genom	Polaritas	Segmen	Morfologi	Enveloped	Penyakit
Picorna	RNA	+ss *	1	Icosahedral	Tidak	Polio, Hepatitis A, Colds
Toga	RNA	+ss	1	Icosahedral	Ada	Encephalitis, Rubella
Retro	RNA	+ss	1+1	Icosahedral	Ada	AIDS
Orthomyxo	RNA	-ss	6-8	Helical	Ada	Influenza
Rhabdo	RNA	-ss	1	Helical	Ada	Rabies
Paramyxo	RNA	-ss	1	Helical	Ada	Parainfluenza, Mumps, Measles
Papova	DNA	ds *	1	Icosahedral	Tidak	Warts
Adeno	DNA	ds	1	Icosahedral	Tidak	Respiratory Infections
Herpes	DNA	ds	1	Icosahedral	Ada	HS, VZ, Mononucleosis, Cancer
Pox	DNA	ds	1	Complex	Ada	Smallpox
Hepatitis B	DNA	ds	1	Icosahedral	Ada	Serum Hepatitis

Ket: \* ss = *single stranded*      ds = *double stranded*

### Multiplikasi (Replikasi)

Proses multiplikasi mencakup beberapa tahapan. Pertama-tama, virus harus mampu mengenal dan menempel pada suatu sel. Umumnya virus memiliki kecenderungan untuk mengenal sel tertentu sehingga proses ini sangat spesifik (trofisme). Selanjutnya virus ter-adsorpsi ke dalam sel melalui *specific antireceptor molecules*, biasanya suatu glikoprotein. Adsorpsi ini bersifat *temperature and energy independent* yaitu dipengaruhi oleh temperatur dan energi. Proses penetrasi virus ke dalam sel inang ini dapat berlangsung melalui salah satu dari tiga cara berikut yaitu: 1) translokasi ke dalam membran plasma, 2)



pinositosis ke dalam *cytoplasmic vacuoles*, 3) fusi membran plasma dengan *envelope virus*. Umumnya *non-enveloped viruses* masuk ke dalam sel melalui translokasi dan pinositosis sedangkan *enveloped viruses* melalui cara fusi. Setelah masuk ke dalam sel, virus akan melepaskan genomnya untuk kemudian bereplikasi. Secara garis besar proses multiplikasi (replikasi) virus adalah sebagai berikut:

*Adsorption* yaitu virus memiliki *reactive sites* pada permukaannya yang dapat berinteraksi dengan reseptor tertentu pada inang yang sesuai. Reaksi ini biasanya bersifat pasif (tidak memerlukan energi) dan dapat dirusak oleh disinfektan atau pemanasan, serta dihambat (*blocking*) dengan antibodi spesifik (*neutralizing antibodies*).

*Uptake* yaitu setelah adsorpsi, selubung virus akan berfusi dengan membran inang dan virus melepas *nucleocapsid*-nya ke dalam sitoplasma. Sebagian virus ada yang masuk ke dalam sitoplasma dengan cara endositosis yaitu invaginasi membran sel membentuk vesikel dalam sitoplasma.

*Uncoating* yaitu penglepasan genom virus dari *protective capsid* sehingga asam nukleatnya dapat ditranspor dalam sitoplasma dan memungkinkan dimulainya replikasi/transkripsi untuk membentuk *new progeny virions*.

*Genomic activation* yaitu *messenger RNA (mRNA)* ditranskripsi dari DNA virus atau terbentuk langsung pada *virus (+) strand RNA* kemudian ditranslasi menjadi protein. Protein yang terbentuk awal-awal umumnya protein non-struktural misalnya DNA atau RNA polimerase. Protein yang terbentuk kemudian adalah protein struktural seperti kapsid (*building blocks of the virion*). Replikasi akan membuat genom baru yang akan diinkorporasikan dengan protein yang telah disintesa menjadi *progeny virions*. Secara umum replikasi virus DNA terjadi di dalam inti sel sedangkan replikasi virus RNA di dalam sitoplasma, ada kekecualian misalnya *pox virus* (virus DNA) bereplikasi di dalam sitoplasma.

*Assembly* yaitu perakitan nukleokapsid dapat terjadi di nukleus (*herpes virus, adenovirus*), sitoplasma (*polio virus*), atau pada permukaan sel misalnya "*budding*" virus influenza. Akumulasi *virion* pada tempat perakitan tersebut dapat terlihat dengan mikroskop cahaya sebagai benda inklusi (*inclusion bodies*).

*Release* yaitu penganlepasan *new infectious virions* adalah proses akhir replikasi. Proses ini dapat terjadi dengan cara *budding* pada virus ber-*envelope* yaitu kapsid dan asam nukleat secara langsung berkondensasi di tepi membran sel dimana disana telah terdapat *viral-coded envelope proteins*, maka terlepaslah *virion* ber-*enveloped* dari sel terinfeksi tersebut. Beberapa virus memanfaatkan *cellular secretory pathway* untuk keluar dari sel. Partikel virus masuk ke dalam *Golgi-derived vesicles* dan kemudian disekresikan ke luar sel. Disintegrasi atau lisis *infected cell* juga merupakan salah satu cara penganlepasan *intact infectious virions*.

Sebagian besar virus DNA bereplikasi secara *semi-conservative*. Umumnya DNA virus segera ditranskripsi dengan bantuan protein inang untuk memproduksi mRNA yang menyandi protein replikatif dan struktural. Selanjutnya hasil enzim replikasi mengkatalisa pembentukan *dsDNA*. Tahap akhir adalah mengemas protein struktural bersama *newly-synthesized DNA (dsDNA)* menjadi *virion*. Proses replikasi virus RNA terjadi dalam beberapa bentuk seperti terangkum dalam skema di bawah ini (gambar 3).

Genom *positive-stranded RNA virus* pada dasarnya merupakan/sama dengan *mRNA* dan secara langsung dapat menjadi kodon bagi proses translasi protein. Pada tahap awal sintesa protein ini, yang dibuat adalah enzim replikasi yang diperlukan untuk mengkatalisis sintesa *negative-strand RNA*. Selanjutnya (-) RNA ini disalin ulang menjadi (+) RNA. Pada sintesa protein tahap kedua akan diproduksi protein struktural. Protein struktural ini akan dikemas bersama *progeny (+) RNA* menjadi *virion* baru yang siap menginfeksi.

*Negative-stranded RNA* pertama-tama harus dikonversi terlebih dahulu menjadi (+) RNA (mRNA) dengan bantuan enzim *RNA-dependent RNA polymerase (RDRP)* yang dimiliki *virion*. Selanjutnya mRNA ditranslasi menjadi

protein (replikatif dan struktural). Enzim replikasi mengkatalisa sintesa *negative-strand RNA*. Protein struktural dikemas bersama *progeny (-) RNA* dan *RDRP* menjadi virion.

Retrovirus memiliki cara replikasi yang unik. Pertama virus RNA akan di-*reverse transcribed* oleh enzim *reverse transcriptase (RT)* menjadi *RNA/DNA hybrid duplex*. Kemudian *RT* menghilangkan *RNA strand* sedangkan *new DNA strand* mensintesa satu untai DNA lagi menjadi *dsDNA*. *Double stranded DNA* ini akan berintegrasi ke dalam genom inang (kromosom). Kemudian disintesa *progeny RNA molecules* dan protein struktural untuk dirakit menjadi *new viral particles*.

### **Pengaruh Virus Terhadap Sel Inang**

Virus yang berhasil menginfeksi suatu sel akan memiliki beberapa bentuk pengaruh antara lain:

- *Abortive infections*; pada keadaan ini, virus gagal bereplikasi pada sel inang yang dimasukinya dan tidak menimbulkan pengaruh apapun pada sel inang.
- *Cytolytic infections*: sel terinfeksi virus akan menjadi lisis dan melepaskan banyak virus infeksi.
- *Persistent infections*: virus menetap dalam sel inang untuk waktu yang lama. Virus ini dapat menjadi produktif (aktif bereplikasi), laten atau menyebabkan transformasi sel inang (menjadi sel kanker misalnya).

Terdapat dua cara inang dalam mencegah dan atau mengeliminasi virus yaitu: *Nonspecific defenses (prior to infection)* yang mencakup *anatomical barriers*, *viral inhibitors* yang terdapat pada cairan dan jaringan tubuh dan fagositosis. Setelah infeksi virus dapat terjadi demam, radang (edema, akumulasi lekosit, hipertermia lokal, *reduced oxygen tension* dan perubahan metabolisme sel). Semua keadaan ini bertujuan untuk mengurangi/menghambat replikasi virus. Faktor lain adalah interferon yang diproduksi sel terinfeksi yang akan bereaksi dengan sel lain (yang belum/tidak terinfeksi). Interferon ini bekerja dengan cara

mengaktifkan *RNA endonuclease* yang bekerja men-degradasi mRNA dan menyebabkan fosforilasi *eIF2* yang berperan penting dalam menghentikan sintesa protein pada sel. *Specific host defenses*: meliputi *antiviral antibody* yang berperan mencegah adsorpsi ke sel target dan *cytotoxic T-lymphocyte* yang mampu mengenali sel terinfeksi (*virally-infected cells*) dan menghancurkannya sehingga mengurangi/mengeliminasi produksi virus.

### **Diagnosis Infeksi Virus**

Virus dapat dipelajari secara langsung (deteksi dan demonstrasi virus itu sendiri) maupun tidak langsung (mempelajari respon inang terhadap virus). Salah satu metode yang paling awal digunakan untuk mendeteksi virus adalah inokulasi *infectious material* dari pasien pada *susceptible host animal* kemudian diamati gejala dan tanda pada hewan tsb. Telur ayam fertil sangat baik digunakan untuk sejumlah virus (terutama myxoviruses) dan influenza. Sekarang *in vitro cell cultures* lebih populer digunakan sedangkan *live animals* sudah jarang digunakan. Pada dekade terakhir teknologi non kultur yaitu teknik molekuler (*genetic engineering*) secara luas digunakan.

Struktur virus dapat digambarkan dengan mikroskop elektron dan *x-ray crystallography techniques*. Virus yang telah dikultur (atau pada kasus tertentu langsung dari spesimen pasien) dapat dilihat dengan mikroskop elektron. Antigen virus dapat dideteksi dengan cara *serological techniques* menggunakan antibodi poliklonal atau monoklonal. Teknik ini dapat berupa presipitasi, aglutinasi, imunofluoresen, *ELISA*, *complement fixation* dan *radio immuno assays*. Teknik ini juga dapat digunakan untuk mendeteksi antibodi spesifik terhadap virus pada serum penderita. Identifikasi antibodi yang berbeda (*IgG* dan *IgM*) dapat digunakan untuk membedakan infeksi yang sedang terjadi dan reaksi imunitasnya. Sebagian virus misalnya *myxoviruses* dan *paramyxoviruses* memiliki *haemagglutination* (menyebabkan sel darah merah menggumpal) dapat digunakan untuk menaksir kuantitas virus atau antibodi spesifik terhadap virus tersebut (*haemagglutination inhibition*). *Neutralisation* dengan antibodi dapat juga

digunakan untuk mendeteksi dan menghitung kuantitas virus atau antibodi spesifik terhadap virus.

Teknik molekular baik untuk protein maupun asam nukleat telah meningkatkan kinerja diagnostik infeksi virus. Metode ini meliputi:

- *Polyacrylamide gel electrophoresis* (PAGE) fragmen protein
- *Western blotting* dan identifikasi protein spesifik dengan *labelled probes*
- *Polymerase chain reaction* (PCR) untuk memperbanyak segmen tertentu asam nukleat
- *Southern blotting* dan *DNA hybridisation* dengan *labelled probes*
- *Sequencing* bagian genom virus
- *Restriction fragment length polymorphisms* (RFLP) asam nukleat virus.

Penggunaan metode molekular ini telah memungkinkan diagnosis virus yang selama ini tidak dapat divisualisasi maupun dibiakkan seperti *Hepatitis C virus*. Bagaian infeksiif berupa RNA virus dapat diambil dari darah penderita kemudian diamplifikasi dengan teknik PCR bahkan sekuensing keseluruhan genomnya saat ini telah berhasil dilakukan. *Major antigenic determinants* dapat diisolasi dengan mengetahui gen yang menyandinya. Polipeptida tsb dapat digunakan sebagai tes kit ELISA untuk mendeteksi antibodi terhadap hepatitis C.

Teknik biologi molekular ini dapat digunakan untuk membandingkan kedekatan antar organisme (*phylogenetic trees*). Dengan sekuensing memungkinkan pembuatan *genetic marker* untuk mengidentifikasi virus sampai tingkatan *specific sub-strains*, metode ini banyak digunakan pada *genetic epidemiology (disease tracing)*, misalnya keberhasilan mendokumentasikan penyebaran *raccoon strain of rabies* (berbeda dengan yang sudah ada yaitu skunk rabies). Dalam skala global adalah identifikasi *genetic strains* (genotypes) polio tipe 1.

### **Sterilisasi Dan Desinfeksi**

Virus, terutama *non enveloped viruses*, bersifat sangat labil dan tidak dapat bertahan hidup di luar sel inangnya. Sebaliknya, beberapa virus misalnya hepatitis B virus sangat resisten dan sulit diinaktifasi, oleh sebab itu kalangan medis harus

memiliki prosedur khusus untuk menghindarinya. Pencegahan terhadap infeksi virus dalam arti sterilisasi dan desinfeksi sama seperti yang diterapkan pada bakteri. Salah satu faktor penting pada pencegahan infeksi virus adalah mengetahui rute/jalan masuk virus tersebut.

Penyebaran virus dapat melalui rute antara lain:

- 1) *Inhalasi aerosol (droplets)*
- 2) Tertelan (*ingestion*)
- 3) *Direct contact (skin/mucous membrane to skin/mucous membrane)*
- 4) *Indirect contact via intermediate "fomites".*

Pemusnahan virus dapat dilakukan dengan *moist heat (autoclaving 120°C 20 menit)*, *dry heat (oven, 180°C 60 menit)* efektif bagi semua virus. Suhu yang lebih rendah dari itu (*simple boiling*) mungkin tidak efektif terhadap virus yang resisten jika pemaparannya dalam waktu singkat. Zat kimia halogen terutama *chlorine* misalnya *hypochlorite* efektif terhadap virus tetapi korosif untuk instrumen, oleh sebab itu lebih disukai penggunaan *activated gluteraldehyde* ("*Cidex*"). Detergen dan pelarut lipid dapat digunakan untuk menginaktivasi *envelope*. *Phenolic disinfectants* yang efektif untuk bakteri dengan cara merusak protein (tetapi tidak mampu merusak asam nukleat), tidak direkomendasikan untuk desinfeksi virus.

### **Terapi Anti Virus**

Obat antivirus yang ada saat ini hanya efektif untuk sebagian kecil virus. Selain itu, karena replikasi virus terkait dengan sel inang maka penggunaan anti virus juga akan bersifat toksik terhadap sel inang. Dua macam antiviral yang ada adalah: *Nucleoside analogues* dan interferon. Obat yang telah ada dan pengembangan obat ke depan ditujukan untuk eradikasi virus dengan dasar pengetahuan tentang siklus replikasi virus, yaitu: *Attachment to host cell*, *uncoating* misalnya *Amantadine*, *Synthesis of viral mRNA* misalnya *Interferon*,

*translation of mRNA* misalnya *Interferon*, *replication of viral RNA or DNA* misalnya *Nucleoside analogues*, *Maturation of new virus proteins* misalnya *Protease inhibitors*, *budding*, *release*.

Obat-obat anti virus yang telah digunakan saat ini misalnya: *Herpes Simplex virus* (Acyclovir), *Varicella-Zoster virus* (Acyclovir), *Cytomegalovirus* (Gancyclovir, Foscarnet), AIDS (Zidovudine, Lamivudine[3TC], Protease inhibitors; in combination), *Respiratory Syncytial virus* (Ribavirin), Influenza (Amantadine).

*Nucleotide analogues* merupakan senyawa sintetik yang mirip nukleotida (incomplete) abnormal pada *deoxy-ribose /ribose group*. Senyawa ini difosforilasi menjadi *tri-phosphate* pada sel terinfeksi. Pada formasi ini obat akan berkompetisi dengan nukleotida normal untuk ber-inkorporasi ke dalam DNA atau RNA virus. Inkorporasi analog ini pada rantai asam nukleat yang sedang dibentuk mengakibatkan terjadinya *irreversible association* dengan *viral polymerase* dan *chain termination*.

Terdapat 3 kelas interferon yaitu: *alpha*, *beta* dan *gamma*. Alfa dan beta adalah sitokin yang disekresikan sel yang terinfeksi. Mereka berikatan dengan reseptor spesifik pada sel terdekat sehingga sel tsb terlindung dari infeksi. Mereka membentuk *immediate protective host response* terhadap invasi virus. Selain efek langsung ini, alpha dan beta interferon juga meningkatkan ekspresi *class I* dan *class II MHC molecules* pada permukaan sel terinfeksi sehingga meningkatkan presentasi antigen terhadap sel imun spesifik. Fenomena ini dapat diketahui pada fase akut penyakit. Rekombinan alpha dan beta interferon sekarang tersedia dan dapat digunakan untuk pengobatan infeksi kronis hepatitis B dan C. *Side effect* rekombinan ini adalah demam, lesu dan kehilangan berat badan. *Gamma Interferon* (immune interferon) adalah sitokin yang disekresi sel TH1 CD4, fungsinya meningkatkan respon *specific T cell mediated immune*. Mekanisme kerja interferon: Pertama, meningkatkan *specific immune response*. Dengan meningkatnya ekspresi *MHC class I molecules* pada permukaan sel terinfeksi maka interferon telah meningkatkan kemungkinan untuk *specific cytotoxic T cells* mengenali dan membunuh *infected cells*. Kedua, *direct antiviral effect*

berupa: Degradasi mRNA virus, menghambat sintesa protein, mencegah infeksi pada sel baru.

*Passive immunisation* adalah transfer imunitas kepada inang dengan pemberian imunoglobulin (*preformed antibodies*). Imunoglobulin ini dalam bentuk *cold ethanol fractionation* pada *16% solution of gammaglobulin* yang didapat dari serum sedikitnya 1000 donor. Imunoglobulin dari *immune individuals* dapat digunakan sebagai profilaksis pada *non immune individuals*. Zat ini bekerja dengan cara berikatan dengan *extra-cellular virion* dan mencegah mereka untuk melekat (*attaching*) dan masuk (*entering*) ke dalam sel. Pengaruhnya singkat (maksimal 3 bulan) sebab antibodi tsb didegradasi oleh inang.

"Normal" *Immune globulin* merupakan kumpulan serum dari *normal blood donors*. Berisi *low titres of antibody* terhadap banyak virus. Dapat mencegah terutama infeksi: Hepatitis A, Parvovirus, Enterovirus (pada neonatus) dan kemungkinan memberi *passive protection* pada *HIV-infected babies*.

*Hyper-immune globulin* merupakan imunoglobulin yang dikoleksi dari serum individu tertentu yang memiliki *high titres of antibody to particular viruses*, misalnya: *Zoster immune globulin*, mencegah *Varicella* pada *immunocompromised children* dan neonatus. *Human Rabies immunoglobulin*, *post-exposure prophylaxis* pada orang tergigit hewan. *Hepatitis B Immune globulin*, *Non-immune individual* yang pernah terekspos HBV. *RSV Immune globulin*, pengobatan *respiratory syncytial virus infections* pada penderita usia remaja (muda).

## **Bakteriofaga**

*Bacteriophage* atau *Phage* (bacteria=bakteri, phage=makan) adalah sekelompok virus yang hidup dalam sel bakteri. Dalam bahasa Indonesia kita menyebutnya bakteriofaga atau faga saja.

Salah satu studi tentang "pemakan bakteri" ini adalah eksperimen Hershey-Chase. Pada eksperimen ini dua faga dilabel dengan fosfor pada tempat yang berbeda yaitu satu faga dilabel pada kapsid dan faga lainnya dilabel pada genomnya. Keduanya kemudian diinfeksi ke dalam dua media mengandung



bakteri dan kemudian media tersebut disentrifugasi. Media yang pertama mengandung fosfor pada supernatan-nya tetapi tidak pada *pellet* (sel) nya, sedangkan media kedua yang berasal dari faga yang dilabel pada genomnya mengandung fosfor pada selnya dan tidak pada supernatan-nya. Kesimpulan dari eksperimen ini bahwa yang berperan dalam multiplikasi faga adalah genomnya, bukan protein kapsidnya.

Genom faga merupakan rangkaian asam nukleat yang sangat efisien. Jika pada genom sel manusia lebih dari 90% adalah bagian yang tidak menyandi protein (untranslated regions) sebaliknya pada virus seluruh genomnya adalah penyandi protein bahkan sering berupa susunan yang *overlapping* seperti yang terdapat pada faga  $\phi$ X174 (gambar di bawah ini).

Sebagaimana virus lainnyatetapi lebih sederhana, faga hanya mengandung kapsid dan genom (asam nukleat) dan tidak ada faga ber-*enveloped* sebagaimana sebagian virus. Ukuran faga menempati urutan terkecil dari virus. Terdapat tiga macam bentuk faga yaitu ikosahedral, ikosahedral dengan ekor dan filamen.

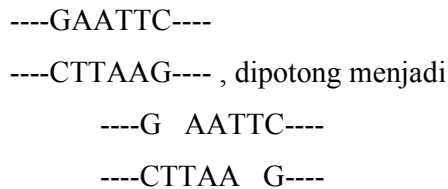
Faga bereplikasi dalam dua kemungkinan yaitu *prophage pathway* dan *lytic pathway*. Pada *prophage pathway*, genom faga kan berintegrasi pada kromosom bakteri dan akan terus disana dan membelah sejalan dengan pembelahan kromosom bakteri. Sedangkan pada *lytic pathway*, genom faga tidak berintegrasi pada kromosom bakteri tetapi membelah dalam sitoplasma, bertranskripsi dan bertranslasi dan membentuk virion baru yang mengakibatkan sel bakteri menjadi lisis.

Bakteri yang mengandung *prophage* (*temperate phage*) disebut *lysogen*, pertumbuhan faga pada *lysogen* ini disebut *lysogenic growth*. Sekitar 90% dari faga adalah *prophage*. Diduga inaktifasi genom faga (*switches off phage genes*) ini karena adanya mekanisme represor pada bakteri *lysogen* tsb. Jika karena suatu sebab *prophage* ini terinduksi maka faga akan bermultiplikasi dan sel iang menjadi lisis. Suatu *lysogen* akan kebal terhadap superinfeksi oleh tipe faga yang sejenis. Pada *lytic pathway* hanya dikenal siklus lisis dan faga yang bersangkutan disebut *virulent phage*, pertumbuhannya disebut *lytic growth*. Berdasarkan uraian diatas jelaslah bahwa *temperate phage* dapat bereplikasi dengan cara *lytic growth*

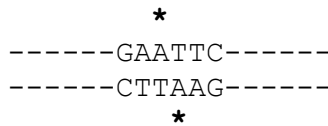
maupun *lysogenic growth* sedangkan *virulent phage* hanya dapat menyebabkan *lytic growth*.

Agar dapat menahan/resisten terhadap infeksi faga, maka bakteri mengembangkan beberapa bentuk pertahanan:

1. Memproduksi enzim restriksi (*restriction endonuclease enzymes*). Enzim ini mampu memotong bagian tertentu basa asam nukleat sehingga susunan asam nukleat tersebut akan terdegradasi. Misalnya enzim EcoR1 yang diproduksi oleh *E. coli* mampu memotong untaian asam nukleat sbb:



2. Menambahkan gugus metil (CH<sub>3</sub>) pada genom faga sehingga genom faga tersebut tidak berfungsi dengan normal. Misalnya metilasi pada gugus adenin.



Faga penting dipelajari dalam dunia kedokteran setidaknya karena dua alasan yaitu: pertama, secara alami banyak perpindahan gen antar kuman (termasuk gen virulen) yang diperantarai oleh faga. Proses perpindahan gen yang diperantarai oleh faga ini disebut transduksi. Bakteri yang mengandung gen baru yang dibawa oleh faga akan mengalami konversi, beberapa diantaranya menjadi virulen misalnya Diphtheria toxin pada *Corynebacterium diphtheriae*, toksin kolera pada *Vibrio cholerae*, toksin eritrogenik pada *Streptococcus pyogenes*, sitotoksin vero pada *Escherichia coli* O157 dan botulin (neurotoxin) pada *Clostridium botulinum*. Alasan kedua, faga sangat mungkin menjadi vektor (vehicle) yang akan memuat sejumlah gen yang penting pada proses terapi gen.

Faga dapat dideteksi dengan cara *plaque assay* yaitu dengan cara mencampur faga dan bakteri dalam suatu suspensi, kemudian menanam diatas media padat. Faga yang bereplikasi akan tampak sebagai *plaque* (bagian jernih) pada media tersebut.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Mengapa sebagian ahli menganggap virus bukan makhluk hidup?
2. Mengapa sebagian menganggap virus adalah makhluk hidup?
3. Jelaskan struktur suatu virus!
4. Jelaskan pembagian utama virus!
5. Jelaskan tahap-tahap replikasi virus!
6. Jelaskan tentang metode mendeteksi virus!
7. Apa yang dimaksud faga?
8. Mengapa faga penting meskipun tidak menyebabkan infeksi pada manusia!
9. Sebutkan beberapa contoh virus RNA!
10. Sebutkan beberapa contoh virus DNA!

## ORTHOMYXOVIRUSES DAN PARAMYXOVIRUSES

### **Orthomyxoviruses**

Famili Orthomyxoviridae atau biasa disebut kelompok virus influenza merupakan sekelompok virus yang menyebabkan penyakit influenza (flu). Kata “myxovirus” berarti virus yang memiliki afinitas terhadap mucin dari epitel. Kelompok virus ini dapat ditemukan pada manusia, primata dan burung (avian). Sampai saat ini telah ditemukan 3 macam virus influenza yaitu tipe A, B dan C. Pengelompokan ke dalam tipe tersebut didasarkan pada perbedaan struktur internal protein NP dan M. Virus influenza tipe A secara imunologis memiliki struktur antigen yang sangat labil dan dapat menyebabkan penyakit influenza yang berat pada manusia, sementara itu virus influenza tipe B memiliki struktur antigen yang lebih stabil dan jika menyebabkan penyakit pada manusia akan bersifat ringan, sedangkan virus influenza tipe C memiliki struktur antigen yang stabil dan sangat jarang menyebabkan penyakit pada manusia.

Nomenklatur standar untuk isolat virus influenza umumnya mencakup: tipe, asal inang, asal geografis, nomor strain, dan tahun pertama kali diisolasi. Subtipe antigen hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) diletakkan pada bagian akhir dan di dalam kurung. Strain A/HongKong/03/68 (H3N2) berarti virus ini adalah virus influenza tipe A pertama kali diisolasi di HongKong (tetapi tidak disebutkan asal inangnya apakah dari manusia atau hewan), strain nomor 3, ditemukan tahun 1968, memiliki HA subtipe 3 dan NA subtipe 2. Sampai saat ini telah dikenal 14 subtipe HA (1-14) dan 9 subtipe NA (1-9) yang diisolasi dari burung, primata dan manusia. Yang berasal dari manusia adalah HA subtipe 1-3 (H1-H3) dan NA subtipe 1-2 (N1-N2).

### **Morfologi**

Virus influenza umumnya berbentuk sferis dengan diameter sekitar 100 nm. Virion dapat membentuk struktur yang lebih besar berupa struktur filamen. Komposisi virus ini berupa RNA sekitar 1 %, protein 73%, lipid 20% dan

karbohidrat 6%. Genom virus berupa *single stranded RNA* (ssRNA) *negative sense*, tersegmentasi menjadi 8 molekul asam nukleat dengan berat molekul sekitar 5 juta. Virus ini memiliki 7 protein struktural dan 3 protein non struktural. Tiga protein struktural yang berukuran besar yaitu PB1, PB2 dan PA berikatan dengan RNA dan berperan dalam transkripsi dan replikasi. Nukleoprotein (NP) berikatan dengan RNA dan membentuk struktur helik. Protein matrik (M1) merupakan protein yang penting dalam morfogenesis dan merupakan komponen utama penyusun virion (40% dari protein keseluruhan). Berikutnya adalah hemagglutinin (HA) yaitu glikoprotein (antigen virus) yang menjadi mediator pada proses perlekatan (*attachment*) dan neuraminidase yaitu glikoprotein (antigen virus) yang memiliki aktifitas enzimatis. Tiga protein non struktural adalah M2 yang berfungsi sebagai *ion channel* dan dua protein lainnya NS1 dan NS2 yang belum diketahui fungsinya. Glikoprotein HA dan NA terletak pada envelope virus.

### **Patogenesis**

Infeksi virus influenza diawali dengan perlekatan virus pada permukaan sel target. Antigen HA melekat pada reseptor asam sialat dari sel inang. HA merupakan antigen permukaan berbentuk trimer yang tersusun dari HA1 dan dua HA2. *Receptor binding site* berlokasi pada ujung masing-masing HA. Bila struktur trimer ini dipecah misalnya oleh enzim protease menjadi monomer-monomer maka aktifitas antigen HA hilang dan virus tidak dapat melakukan perlekatan ke reseptor. Setelah perlekatan, virus diinternalisasi dalam endosom yaitu fusi *envelope* virus dengan membran sel inang kemudian terjadi *uncoating* maka nukleokapsid virus lepas ke dalam sitoplasma.

Virus betranskripsi membentuk *positive sense* dalam inti inang. Selanjutnya *positive sense* ini berfungsi ganda sebagai mRNA sekaligus *template* (cetakan) pada proses replikasi *negative sense* dalam sitoplasma. Baik transkripsi maupun replikasi menggunakan apparatus milik sel inang. Inilah alasan yang mendasari mengapa replikasi virus dapat dihambat dengan daktinomisin dan  $\alpha$  amantadin.

Transkripsi menghasilkan 8 mRNA yang monosistronik (mengkode 1 macam protein). Dua dari mRNA tersebut mengalami proses pemotongan (splicing). Glikoprotein HA dan NA terbentuk setelah proses modifikasi pascatranslasi di apparatus golgi.

Proses selanjutnya dalam siklus virus adalah perakitan virion pada proses *budding*. Pada proses ini antigen NA sangat berperan. Antigen NA berbentuk tetramer yang tersusun atas 4 monomer yang identik. NA memiliki aktifitas enzimatis yaitu menghilangkan struktur asam sialat inang. Penghilangan asam sialat ini sangat penting pada proses budding dan mencegah perlekatan antar virion. Satu siklus hingga terbentuk virus baru memakan waktu sekitar 8-10 jam. Sekitar 90% virus yang dilepaskan dari sel terinfeksi merupakan virion yang cacat-umumnya tidak terbentuk capsid. Virion ini tidak infeksi tetapi masih memiliki aktifitas HA. Akibat infeksi virus ini, sel inang akan lisis dan terjadi *clearing* (penggundulan) epitel saluran nafas. Keadaan yang demikian ini sangat memudahkan terjadinya infeksi sekunder.

Virus influenza terutama tipe A bersifat sangat *labile antigenic* karena memiliki kemampuan *genetic reassortment*, *genetic drift* dan *genetic shift*. Inilah penyebab sulitnya mendapatkan vaksin yang efektif bagi virus influenza. Bila dua virus influenza yang berasal dari burung dan primata menginfeksi manusia (coinfection) maka dalam tubuh manusia kedua strain virus yang berbeda tersebut dapat melahirkan virus baru yang sangat berbeda dengan dua pendahulunya tersebut. Fenomena ini dikenal sebagai *genetic reassortment*. Mutasi bertahap pada gen penyandi HA dan NA yang memakan waktu bertahun-tahun sehingga lahir satu strain baru disebut *genetic drift*, jika keadaan tersebut diperoleh dalam waktu yang singkat misalnya 1 tahun karena mutasi besar-besaran pada gen penyandi HA dan NA maka disebut *genetic shift*.

## Paramyxoviruses

Paramyxoviridae berbentuk sferis, pleomorfik dengan diameter antara 150-300 nm, memiliki envelope yang rapuh (fragile) sehingga virus ini sangat rentan pada penyimpanan. Genom berupa *single stranded RNA negative sense*, linear tidak tersegmentasi dengan berat sekitar 7 juta (15 kb). Komposisi senyawa yang menyusun virus sama dengan komposisi pada orthomyxoviridae. Memiliki 6 protein struktural dan envelope yang tersusun atas hemagglutinin (HN) dan fusion protein (F) serta kadang-kadang dapat dijumpai adanya neuraminidase. Transkripsi dan replikasi semuanya berlangsung dalam sitoplasma. Struktur antigen virus kelompok ini lebih stabil dibanding dengan antigen pada kelompok virus influenza. Famili Paramyxoviridae terbagi dalam tiga genus yaitu Paramyxovirus (Parainfluenza 1-4 dan Mumps), Morbillivirus (Measles/Rubeola) dan Pneumovirus (Respiratory syncytial virus). Paramyxovirus dan Pneumovirus hanya memiliki efek *cytopathic* terhadap sitoplasma, sedangkan virus Measles memiliki efek *cytopathic* terhadap sitoplasma maupun inti. Fungsi hemagglutinin pada kelompok virus ini sama dengan pada kelompok virus influenza yaitu sebagai media perlekatan ke sel inang. Siklus Paramyxoviridae hampir sama dengan siklus orthomyxoviridae. Perbedaan utama ada pada proses perlekatan (attachment). Meskipun telah terjadi perlekatan, infeksi paramyxoviridae tidak serta-merta terjadi sebagaimana pada virus influenza. Jika protein F tidak terpotong menjadi dua fragmen F1 dan F2 maka yang terjadi hanya perlekatan virus pada membran sel inang tetapi tidak terjadi fusi. Sebaliknya jika protein F terpecah menjadi F1 dan F2 maka fusi, internalisasi dan *uncoating* terjadi.

## Latihan Soal Assessment

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan ciri genom orthomyxovirus!
2. Mengapa antigen virus ini sangat bervariasi?
3. Jelaskan flu burung!
4. Jelaskan flu babi!
5. Jelaskan flu biasa!
6. Jelaskan tentang genetic arrangement!
7. Apa yang dimaksud genetic assortment?
8. Jelaskan nasib/keadaan inang pada penyakit infeksi virus
9. Mengapa faga penting meskipun tidak menyebabkan infeksi pada manusia!
10. Perbedaan influenza dan parainfluenza!



## HEPATITIS: ASPEK MIKROBIOLOGIS DAN KLINIS

### Pendahuluan

Terdapat enam macam virus penyebab hepatitis yaitu hepatitis A virus (HAV), serum hepatitis atau hepatitis B virus (HBV) dan delta agent (HDV). Non-A non-B hepatitis atau hepatitis E (HEV) dan hepatitis C (HCV) dan hepatitis G (HGV). HAV dan HEV ditularkan melalui makanan dan minuman (enteric) sedangkan HCV, HBV dan HDV secara parenteral. Kasus hepatitis virus di Amerika Serikat mencapai 700 000 per tahun dan lebih dari setengahnya bersifat asimtomatik. Meskipun terdapat vaksin yang efektif untuk hepatitis A dan hepatitis B, tetapi kasusnya tetap dominan.

Tabel 8. Morfologi Virus Hepatitis

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
Famili Virus	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	RNA sirkuler serupa viroid tumbuhan	Serupa Calicivirus	Flavivirus
Asam Nukleat	RNA sense positif	DNA double stranded parsial	RNA sense positif	RNA sense negatif	RNA sense positif	RNA sense positif
Penyakit	Infectious hepatitis	Serum hepatitis	Non-A, non-B hepatitis		Enteric non-A, non-B hepatitis	Infeksi ringan
Ukuran Virus	~ 28nm	~40nm	30 - 60nm	~ 40nm	30 - 35 nm	
Envelope	Tidak ada	Ada	Ada	Ada	Tidak ada	

### Infectious Hepatitis (Hepatitis A Virus/HAV)

HAV adalah picornavirus penyebab infectious hepatitis, memiliki genom untai tunggal (single strand), 3'-polyadenylated, positive sense RNA dan dikelilingi naked (unenveloped) kapsid ikosahedral dengan diameter 28 nm. Pada ujung 5' untai RNA terdapat protein yang disebut VPg. Hanya ada satu serotipe HAV.

Virus melekat ke reseptor terutama pada permukaan hepatosit (dapat juga pada beberapa sel lainnya). HAV cellular receptor 1 (havcr-1) memiliki sebuah ektodomain berupa N-terminal cysteine-rich immunoglobulin-like region, lalu mucin-like region yang menjulur ke immunoglobulin-like region terlihat dipermukaan sel. Immunoglobulin-like region diperlukan untuk mengikat HAV. Sepanjang hidupnya virus berada dalam sitoplasma dan untuk bereplikasi digunakan virus-encoded RNA-dependent RNA polymerase.

Selain ditularkan secara feksl-oral, virus dapat juga disebarkan secara kontak seksual, makanan tercemar dan kurang dari 1% kasus ditularkan melalui produk darah, transfusi atau penggunaan obat intravena (IV). Hepatitis A merupakan 40-50% dari semua kasus hepatitis. Virus masuk ke dalam darah melalui lapisan intestinum dan bermigrasi ke sel parenkhim hati. Sel ini terinfeksi karena memiliki immunoglobulin-like HAV cellular receptor pada permukaannya. Virus bereplikasi lambat kemudian masuk ke empedu dan diekskresi ke tinja. Gejala HAV dan HBV sangat mirip. Hanya ada satu serotipe HAV dan hanya manusia sebagai reservoir.

### **Gejala dan Patogenesis**

Gejala paling nyata adalah ikterus/jaundice. Gejala lain yaitu nyeri perut, mual dan diare, lelah dan demam. Infeksi kronis tidak terjadi tetapi beberapa pasien pernah terinfeksi hingga 9 bulan, juga tidak terbukti menginduksi kanker (*hepatocellular carcinoma*).

Partikel virus dapat ditemukan dalam darah 3 hari hingga 5 minggu infeksi dan di tinja 1-5 minggu setelah infeksi. Terjadi kenaikan enzim hati seperti alanine amino transferase. IgM (yang digunakan untuk diagnosis) meningkat pada awal infeksi dan mencapai puncaknya pada minggu ke- 5. Anti-HAV IgG meningkat 2-3 minggu kemudian. Sel terinfeksi dimatikan oleh cytotoxic T cell dan natural killer cell. Efek patologi lebih besar disebabkan karena respon imunitas dibandingkan efek infeksi itu sendiri. Bila seseorang telah sembuh dari infeksi maka akan timbul antibodi anti-HAV IgG yang memberi proteksi seumur hidup.

Terdapat fase prodromal (incubation) antara 2 hingga 8 minggu setelah infeksi, setelah itu akan muncul gejala. Pada 2 minggu pertama, virus dapat terdeteksi di hati, darah dan tinja (tinja mengandung hingga  $10^8$  infectious virion per milliliter dan merupakan sumber utama HAV). Virus bereplikasi di hepatosit dan hanya sedikit mengakibatkan kerusakan sel, karena itu efek patologi bukan disebabkan keberadaan virus di hati tetapi lebih karena respon imun. Pada awalnya pasien merasa lelah, nyeri perut, mual dan kemudian terjadi peningkatan enzim hepar, kemudian terjadi ikterus yang tampak jelas di sklera. Jaundice terlihat pada 60% kasus dewasa dan hanya 20% pada anak. Urin menjadi gelap dan tinja seperti dempul/pucat terang. Gejala pada anak lebih tidak tampak misalnya jaundice pada usia dibawah 6 tahun hanya 10%, 40%-50% pada remaja dan 70%-80% pada dewasa.

Hampir semua pasien (99%) mengalami penyembuhan sempurna dalam 2-4 minggu tanpa sekuele kronis. Pada 0.1% pasien terjadi fulminant hepatitis dan 50-80% meninggal karena gagal hati dan ensefalopati. Komplikasi lain adalah relapsing hepatitis dan cholestatic hepatitis (kadar bilirubin sangat tinggi). Kekambuhan hepatitis (relapsing hepatitis) menimbulkan gejala serupa infeksi awal tetapi gejala baru muncul dalam 3 bulan sejak awal infeksi. Pada cholestatic hepatitis terjadi kerusakan hepar dan menyebabkan sumbatan sekresi empedu yang sering terlihat pada pasien *immuno-compromised*.

### **Epidemiologi**

Insiden infeksi HAV di Amerika Serikat (AS) menurun dari 12 kasus per 100,000 populasi pada tahun 1980-an menjadi 2.9 per 100000 pada tahun 2002 karena tersedianya vaksin. Keluarga merupakan kelompok paling beresiko karena penularannya melalui oral-fekal, tetapi sekitar setengah kasus wabah tidak memiliki faktor resiko tersebut. Pasien dapat menularkan penyakit sebelum gejala terlihat, banyak pasien asimtomatis tetap mengekskresikan virus. Wabah sering bermula di ruang rawat jalan kemudian ditularkan ke keluarga. Virus juga ditularkan melalui kontak seksual terutama homoseksual. Virus ini dapat berada dalam darah maka penggunaan jarum suntik bekas juga dapat menjadi sumber

penularan. Virus sangat resisten terhadap pH rendah, pelarut organik dan deterjen, juga terhadap suhu tinggi 61°C selama 20 menit. Virus juga dapat menular melalui air minum karena virus dapat bertahan di penampungan air hingga beberapa bulan. Di negara berkembang banyak pasien mendapat infeksi ringan dan mendapat kekebalan seumur hidupnya. Jumlah seropositif di negara-negara ini diduga lebih dari 30%.

Virus tersebar di seluruh dunia terutama di negara miskin dimana hampir semua anak memiliki antibodi anti-HAV. Di negara dengan sanitasi baik insiden lebih banyak pada orang dewasa dan kasus klinis lebih dominan sedangkan di negara dengan higiene standard (baik) seperti negara-negara Skandinavia, gejala klinis jarang dan kasus terutama terjadi pada pengguna obat IV.

### **Diagnosis, Terapi dan pencegahan**

Diagnosis dapat ditegakkan dengan uji anti-HAV IgM menggunakan ELISA dan gejala klinis. Temuan IgG dalam minggu pertama infeksi mengindikasikan adanya infeksi sebelumnya atau pasien pernah mendapat vaksinasi.

Terapi hanya berupa terapi suportif. Pemberian Hepatitis A immune globulin pada awal infeksi (2 minggu pertama) dapat memberi kekebalan hingga 5 bulan.

Pencegahan dapat dilakukan dengan peningkatan higiene, klorinasi air yang efektif dan pemberian imunitas pasif dengan imunoglobulin. Vaksin untuk HAV yang telah dipasarkan seperti HAVRIX dan VAQTA yaitu killed (formalin) virus diberikan pada bayi pada tahun pertama dan akan memberikan kekebalan seumur hidup. Pemberian vaksin pada orang dewasa hanya akan memberikan perlindungan selama satu bulan.

### **Hepatitis Enterik Non A, Non B (HEV)**

Hepatitis E virus (HEV) menyebabkan hepatitis enterik non A, non B yang ditularkan secara fekal-oral melalui air minum terkontaminasi. Wabah HEV dapat

berlangsung lebih ekstensif dan mengakibatkan kasus akut sporadik di suatu area. Pada negara dengan insiden HEV rendah umumnya kasus terjadi pada wisatawan.

HEV mirip dengan Calicivirus tetapi belum dipastikan masuk klasifikasi kelompok virus tsb karena organisasi genomnya tidak sama dengan Caliciviridae. Dalam hal sekuen, HEV lebih mirip rubella/togavirus. HEV berukuran kecil sekitar 34nm, melingkar/round, kapsid ikosahedral, tidak ber-envelope dan genom RNA sense (untai) positif. Permukaannya agak halus tetapi tidak sehalus HAV. Genom memiliki poly A tract dan capped pada ujung 5'. Terdapat 3 open reading frame yang tumpang-tindih serta masing-masing memiliki coding frame berbeda. Berdasarkan motif sekuennya, open reading frame 1 (ORF1) memiliki beberapa aktivitas enzimatis yang terlibat dalam proses RNA capping, proteolisis dan RNA-dependent RNA polymerase activity. ORF2 adalah protein struktural dan kemungkinan terglykosilasi, memiliki signal sequence yang mengindikasikan bahwa protein ini masuk ke retikulum endoplasma. ORF3 menyandi fosfoprotein yang belum diketahui fungsinya yang berinteraksi dengan sitoskeleton sel. Belum banyak diketahui tentang replikasi HEV, tetapi tampaknya RNA sense positif disalin menjadi untai negatif intermediate oleh polimerase virus.

Gejala timbul setelah masa inkubasi 16 - 60 hari (rata-rata 40 hari) berupa jaundice, malaise, nyeri perut, mual dsb. Virus dapat diekskresi di tinja dalam beberapa minggu setelah timbul gejala. Tidak terjadi infeksi kronis. Infeksi persisten terjadi karena adanya infeksi dengan derajat rendah pada area epidemik. Infeksi HEV pada ibu hamil mortalitasnya tinggi.

Enzim alanine aminotransferase meningkat bersamaan dengan peningkatan anti-HEV IgM dan IgG. Setelah dua bulan alanine aminotransferase akan menghilang sedangkan IgM dan IgG menetap dan memberi perlindungan.

### **Diagnosis, Epidemiologi dan Pencegahan**

Tidak ada uji rutin untuk infeksi virus ini. HEV endemis terjadi di banyak negara tropis yang sanitasinya kurang. Di Amerika Serikat kurang dari 2% populasi memiliki antibodi anti-HEV, sumber infeksi belum diketahui.

Pencegahan hanya dengan penghindaran dari air terkontaminasi. Pemberian imunoglobulin tidak efektif dan sejauh ini belum ada vaksin untuk HEV.

## **Hepatitis Yang Ditularkan Secara Parenteral (Hepatitis B, C, D dan G)**

### **Serum Hepatitis (Hepatitis B Virus)**

Hepatitis B virus (HBV) termasuk famili hepadnavirus memiliki genom DNA yang bereplikasi via RNA intermediate. Infeksi dapat berupa infeksi asimtomatik, akut atau kronis tergantung kondisi respon imun pasien. Sebagaimana HAV, manusia merupakan satu-satunya reservoir bagi HBV. Virus menyebar melalui kontak cairan terutama darah, juga semen dan sekret lainnya seperti cairan vagina, darah haid, saliva dan air susu. Rute infeksi terutama karena injeksi darah (jarum suntik dan pisau cukur) juga melalui kontak seksual terutama homoseks dan perinatal. Pada tahun 2001 sekitar 78000 orang di Amerika Serikat terinfeksi dan 5000 diantaranya meninggal setiap tahun karena HBV-associated disease. Diperkirakan satu diantara 20 penduduk AS terinfeksi HBV selama hidupnya dengan insiden tertinggi pada kelompok dewasa muda. Sekitar 5% penderita akan menjadi kronis. Pada saat ini di AS lebih dari 1 juta orang menderita hepatitis B kronis. Sekitar seperempat kasus kronis ini akan mati karena penyakit hati. Berkat keberhasilan vaksin, maka kasus infeksi HBV akut menurun.

HBV merupakan prototipe dari famili hepadnavirus. HBV memiliki diameter 40nm, dapat menginfeksi manusia dan simpanse, virus ini berenveloped, genom DNA berupa double stranded, sirkuler dengan 3200 basa. Meskipun dikelilingi oleh host cell-derived envelope, HBV stabil terhadap pelarut organik, juga tahan terhadap panas dan resisten terhadap pH. Genom dan P (polymerase) protein membentuk kompleks yang dikelilingi core antigen (HBcAg dan HBeAg). HBeAg diproses dan disekresi dengan cara berbeda dengan HbcAg, karena itu tidak dirakit ke dalam progeny virus. Antigen yang tertanam pada permukaan lipid bilayer adalah surface antigen (HBsAg). HBsAg (Australia antigen) tersusun dari 3 glikoprotein yang disandi oleh gen yang sama. Protein ini

diterjemahkan/ditranslasi pada reading frame yang sama tetapi dimulai pada start codon AUG yang berbeda, karena itu semua protein ini memiliki C-terminus yang sama. Protein terbesar adalah L protein (42 kD) dan berada di dalamnya M glikoprotein M dan glikoprotein S (27kD). Protein HBsAg juga disekresi ke dalam serum pasien dalam bentuk sferis (hampir seluruhnya merupakan self-associated S protein) atau partikel filamentosa (juga mayoritas protein S dan sedikit protein L dan M). Bentuk sferis lebih kecil dari virus sedangkan bentuk filamen berukuran lebih besar (beberapa ratus nanometer). Keberadaan sejumlah besar free HbsAg ini menyebabkan tidak terdeteksinya antibodi pada awal infeksi (ada window period antara keberadaan HbsAg yang mengindikasikan adanya virus dan keberadaan anti-HBsAg). Glikoprotein pada permukaan virus berisi determinan antigen yang bersifat group specific and type specific sehingga dapat diidentifikasi 8 sub tipe HBV. Virion HBV dikenal dengan sebutan Dane particle.

### **Replikasi**

HBV memiliki cara replikasi yang sangat menarik karena merupakan virus DNA tetapi replikasi menggunakan RNA proviral intermediate yang kemudian disalin kembali menjadi DNA. Penyalinan RNA menjadi DNA lazim ditemukan pada retrovirus yang memiliki genom RNA dan DNA intermediate yang terintegrasi ke genom inang. Untuk menyalin RNA menjadi DNA, retrovirus dan HBV memiliki virally-encoded DNA polymerase (P) yang disebut reverse transcriptase.

Setelah HBV melekat pada reseptor (kemungkinan berupa ovalbumin family dari serine protease inhibitor), virus berfusi dengan membran dan melepas inti (core) ke dalam sitoplasma, kemudian core protein berdisosiasi dari double stranded DNA. DNA polimerase virus akan melengkapi untai DNA sehingga terbentuk double stranded lengkap. Double stranded DNA ini kemudian masuk ke dalam nukleus dan ujungnya diligasi oleh enzim inang sehingga virus berada dalam bentuk circular episome. DNA virus berasosiasi dengan histon dan ditranskripsi oleh RNA polymerase II sel menjadi mRNA. Tidak seperti retrovirus, DNA HBV tidak berintegrasi ke dalam genom sel tetapi dalam bentuk

independent episome karena hepadnavirus tidak memiliki integrase activity. Pada kromosom penderita hepatoma ditemukan integrasi sebagian genom HBV. Empat mRNA dibuat dari genom HBV. RNA polimerase sel berinteraksi dengan 4 promoter tetapi transkripsi selalu berhenti pada situs poliadenilasi yang sama sehingga terbentuk overlapping mRNA yang memiliki common 3' terminus. Salah satu mRNA sedikit lebih panjang dari DNA karena adanya poliadenilasi pada salah satu ujung dan adanya repeated region. RNA ini merupakan full length c-RNA yang akan menjadi template bagi genom. Full length messenger RNA menyandi polimerase dan core HBcAg dan HBeAg protein yang hampir sama karena ditranslasi pada reading frame yang sama. Dua mRNA lebih kecil (2.4 dan 2.1 kb) memiliki sandi tumpang-tindih (overlap code) untuk glikoprotein permukaan. Small mRNA dengan 700 basa menyandi protein kinase dan berfungsi sebagai transaktivator proses transkripsi.

Di dalam sitoplasma, full-length (3,500 basa) untai positif c-RNA mengalami pengkapsulan (encapsidated) oleh core protein. Di dalam core, RNA akan ditranskripsi menjadi untai negatif DNA oleh reverse transcriptase dan melengkapi double stranded DNA, pada saat yang sama RNA didegradasi oleh ribonuclease H yang merupakan bagian reverse transcriptase. Tidak seperti reverse transcriptase retrovirus, reaksi HBV reverse transcription tidak memerlukan tRNA primer melainkan polimerase itu sendiri yang berperan sebagai primer dan tetap berikatan secara kovalen pada ujung 5' untai negatif DNA. Suatu chaperone protein sel yaitu heat shock protein 90 juga diperlukan. Asosiasi chaperone dengan reverse transcriptase memungkinkan enzim ini melipat dan menjadi formasi aktif.

Kemudian terjadi proses budding virus melalui retikulum endoplasma dan atau membran badan Golgi untuk membentuk HBsAg. Pada tahap ini dan tahap selanjutnya, untai negatif DNA akan ditranskripsi menjadi untai positif. HBV DNA polimerase dan retroviral reverse transcriptase sangat mirip, diduga keduanya berasal dari common ancestor (induk) yang sama.

Partikel virus yang berisi RNA atau DNA pada berbagai tahap replikasi dapat ditemukan di dalam darah yang menunjukkan bahwa replikasi asam nukleat



tidak secara ketat dikontrol oleh sel. Selain itu envelope kosong yang berisi envelope protein yang tertanam dalam lipid bilayer juga disekresi ke dalam darah.

### **Problem RNA Polimerase**

Telah disebutkan bahwa RNA polymerase II sel digunakan untuk mentranskripsi genom DNA virus. Fungsi normal RNA polymerase II adalah mentranskripsi gen menjadi messenger RNA kemudian ditranslasi menjadi protein. Pada mRNA terdapat semua informasi untuk membuat protein. Pada gen DNA terdapat informasi tambahan untuk membuat RNA. Informasi tambahan ini (yang tidak ditranskripsi ke dalam RNA) termasuk promoter (tempat RNA polymerase berikatan), enhancer yang terletak di hulu atau hilir dari regio yang akan ditranskripsi dan situs poliadenilasi. Jadi messenger RNA akan selalu lebih pendek dibandingkan dengan gen DNA.

Retrovirus mengatasi ketiadaan promoter dan enhancer dengan cara membawa internal copies promoter dan enhance region (U3 dan U5). Mereka menduplikasi internal U3 promoter sequence dan meletakkannya ke ujung berbeda pada saat DNA ditranskripsi dari RNA. Enhancer dan informasi ujung 3' lainnya yang disimpan sebagai U5 diletakkan pada ujung lainnya. Kedua proses ini mengakibatkan terbentuknya long terminal repeats (LTR) yang ditemukan hanya pada DNA virus. Bila RNA polimerase mengenali promoter pada U3 region, akan ditemukan transcription initiation site pada batas antara U3 dan R dan transkripsi akan dimulai pada awal regio R.

Problem sama terjadi pada hepadnavirus yang juga terjadi penyalinan DNA menjadi RNA dengan bantuan RNA polymerase II sel sebelum disalin kembali menjadi DNA menggunakan reverse transcriptase virus. Tetapi mekanismenya berbeda. Pada kasus HBV, DNA dari virus ternyata lebih pendek dari RNA (Hepadnavirus adalah small DNA virus). DNA akan disalin menjadi RNA oleh RNA polymerase II sel dan kemudian RNA disalin kembali menjadi

DNA oleh reverse transcriptase pada partikel virus matang. Pada partikel virus, DNA hanya sebagian yang berbentuk double stranded. DNA dalam bentuk ini bersifat relaxed circle karena terhibridisasi pada sebagian salinan untai positif. DNA berisi dua direct repeats yaitu DR1 dan DR2. DR1 berada dekat ujung 5' untai negatif sedangkan DR2 berada dekat ujung 5' sebagian untai positif.

Setelah masuk ke dalam nukleus, untai negatif akan diligasi membentuk covalently closed circle, kemudian disalin oleh RNA polymerase II inang. Polimerase akan memulai penyalinan pada sekitar 6 basa sebelah kiri DR1 dan maju/proceed searah jarum jam (clockwise) sepanjang sirkuler antara situs inisiasi dan DR1 kemudian berhenti pada situs terminasi (situs poli A) yang berada sedikit jauh ke hilir (downstream). RNA menjadi terpoliadenilasi. Salinan RNA lebih besar daripada covalently closed circular DNA karena DR1 region telah diduplikasi dan poli A telah ditambahkan.

RNA bergerak ke sitoplasma dimana terjadi penambahan cap (encapsidation) oleh protein virus. Di sini ditemukan encapsidation signal pada ujung 5' RNA sehingga hanya ada satu molekul RNA pada tiap virion. Selanjutnya di dalam partikel virus itu sendiri, RNA akan disalin menjadi DNA menggunakan reverse transcriptase. Semua DNA polimerase membutuhkan primer, pada retrovirus berupa tRNA sel yang dikemas ke dalam virion. Pada hepadnavirus, polimerase dikemas ke dalam virion sebagaimana pada retrovirus, meskipun jumlah protein polimerase per partikel virus lebih sedikit pada hepadnavirus. Reverse transcriptase ini sendiri yang berperan sebagai primer untuk sintesa untai negatif DNA dan tetap melekat pada ujung 5' DNA via residu tyrosine. DNA mulai disalin pada hydroxyl group tyrosine sebagai template yang berada di dekat regio ujung 5' RNA. Polimerase akan menyalin melalui DR1 di dekat ujung 5' RNA dan mengakhirinya pada ujung molekul RNA. Selanjutnya template bertukar tempat dimana untai untai negatif DNA bergerak ke DR1 di dekat ujung 3'. Mengapa proses ini diperlukan belum diketahui dengan jelas karena ternyata inisiasi dapat terjadi di dekat 3' DR1. Sintesa berhenti bila ujung 5' RNA dicapai. RNA tidak secara sempurna dihancurkan, sekitar 15 atau lebih

nukleotida masih bersisa yang akan berperan sebagai primer untuk sintesa kedua untai positif DNA.

### **Patogenesis**

HBV masuk ke dalam aliran darah dan menuju target hepatosit karena reseptor pada sel ini dominan. Efek sitopatik sangat kecil, derajat gejala tergantung dosis awal virus. Masa inkubasi 60-90 hari (rentang 45-180 hari), tetapi virus telah mulai bereplikasi beberapa hari setelah infeksi. Tanda awal infeksi adalah adanya HBsAg pada sel terinfeksi (ground glass appearance). Sebagaimana penyakit hepatitis virus lainnya, gejala dimediasi oleh respon imun yaitu hasil reaksi radang dan respon seluler (cytotoxic T cell) terhadap HBsAg pada permukaan hepatosit. Gejala meliputi jaundice, lelah, nyeri perut, kehilangan nafsu makan, mual, muntah dan nyeri sendi. Bila respon imunitas seluler lemah maka gejala akan tampak ringan tetapi infeksi sulit sembuh dan dapat menjadi hepatitis kronis yang sering terjadi pada pasien muda. Sekitar 10% pasien balita menunjukkan gejala klinis (ikterus), 30-90% dapat menjadi kronis. Pada pasien usia 5 tahun atau lebih 30-50% dengan gejala klinis, 33% asimtomatis dan 2 - 10% menjadi kronis.

Infeksi HBV kronis dapat menjadi sirosis pada 25% pasien dalam 5 tahun. Sekitar 25% dari pasien sirosis ini akan menjadi hepatocellular carcinoma atau gagal hati yang fatal tanpa adanya transplantasi hati. Pada infeksi HBV, imunitas seluler berupa respon sel T sitotoksik terhadap HBsAg dan antigen internal (HBcAg dan HBeAg). Respon imunitas humoral juga bersifat protektif. Selain virion utuh, sel terinfeksi akan mengeluarkan partikel yang terdiri dari komponen utama atau agregat HbS antigen yang dapat mencegah kerja antibodi anti-HbS (respon humoral). Sejumlah besar kompleks antibodi-HBsAg dapat mengakibatkan reaksi hipersensitivitas tipe III berupa ruam kulit, artralgia dan kerusakan ginjal. Keberadaan antibodi-HbsAg tidak mencakup kekebalan seumur hidup, keberadaan HBeAg mengindikasikan adanya low transmissibility.

Pada infeksi akut, gejala baru akan tampak pada 10 - 20 minggu setelah infeksi sebelum HBsAg dan HBeAg terdeteksi dalam darah. Antibodi terhadap HBeAg terdeteksi pada bulan ke-4. Awalnya antibodi anti-HBcAg adalah IgM dan terus menurun meskipun total anti-HBcAg tetap tinggi. HBsAg terdeteksi di darah pada bulan 1– 6, tetapi antibodi anti-HBsAg baru terdeteksi pada bulan ke-8. Jadi terdapat suatu window period dimana tidak ada HBsAg dan antibodi terhadap HBsAg terdeteksi pada bulan 6-8. Mayoritas pasien HBV akan sembuh karena peran respon imunitas. Pada infeksi kronis, HBsAg dan HBeAg akan terus terdeteksi sepanjang infeksi demikian pula anti-HBcAg dan anti-HbeAg.

### **Karsinogenesis**

HBV merupakan penyebab utama hepatocellular carcinoma (hepatoma) di seluruh dunia yaitu sekitar 80% dari kasus hepatoma primer. Kasus ini terutama mengenai pasien dengan HBeAg-positif. Di Taiwan dimana 15% populasinya membawa HBsAg memiliki resiko terkena hepatoma 217 kali lebih besar dibandingkan yang tidak membawa HBsAg. Sekitar setengah dari pembawa HBsAg akan mengalami sirosis atau hepatoma dibandingkan hanya 2% pada populasi umum.

Belum jelas mengapa individu dengan HBsAg positif memiliki resiko terkena hepatoma lebih tinggi dibandingkan individu yang HbsAg negatif. Pada hepatitis kronis terjadi kerusakan hepatosit karena respon imun terhadap virus. Regenerasi (pembelahan sel) sel hati pada kasus ini kemungkinan berakhir menjadi kanker. Meskipun virus tidak berintegrasi ke kromosom selama replikasi normal, tetapi sebagian genom HBV ditemukan terintegrasi ke dalam DNA sel kanker. Integrasi ini kemungkinan mengaktifkan cellular proto-oncogene sebagaimana kanker yang diinduksi oleh retrovirus. Pada studi menggunakan model woodchuck hepatocellular carcinoma ditemukan bahwa DNA virus berlokasi dekat myc/proto-oncogene. Terjadinya hepatoma memerlukan beberapa tahun karena pada HBV tidak ada enzim integrase. Kanker yang berkembang ini tampak berasal dari semacam klon sel tunggal. Protein HBV yang disebut protein

X diketahui mengaktifkan src kinase yang diduga mendasari karsinogenesis HBV. Protein ini kemungkinan berinteraksi dengan p53 yaitu salah satu dari gen supresor sel tumor.

### **Epidemiologi**

HBV ditemukan di seluruh dunia. Insiden tertinggi HBV dengan seropositif (anti-HBsAg) terjadi di Afrika sub-Sahara, Timur Jauh (China, Malaysia, Indonesia, Filipina, Papua New Guinea dsb). Insiden diatas 8% terjadi di Amerika Selatan, Kanada, Alaska dan Greenland. Pada area ini resiko terinfeksi mencapai lebih dari 60% terutama pada anak-anak. Pada area dengan seropositif rendah (kurang dari 2% populasi dengan antibodi anti-HBsAg) resiko terinfeksi sepanjang hidup kurang dari 20%. Di AS yang seropositifnya kurang dari 2%, tetapi pada populasi Asian American infeksi kronis mencapai 10-15%. Sekitar setengah dari anak yang lahir dari ibu terinfeksi kronis ada pada populasi Asian American. Demikian pula seropositif tinggi terjadi pada populasi African American. HBV disebarkan secara parenteral, seksual (hetero dan homoseksual) dan neonatal. Virus terdapat dalam jumlah besar di darah/serum dan di luka. Jumlah sedang ditemukan di semen, saliva dan sekret vagina sedangkan cairan tubuh lainnya tidak mengandung/hanya sedikit mengandung virus.

### **Diagnosis**

Infeksi HBV (Serum hepatitis) umumnya pertama kali diidagnosis berdasarkan gejala klinis. Enzim hati terdeteksi pada fase simtomatis. Uji serologis dapat memastikan adanya antigen HBV. Infeksi akut dapat dibedakan dengan infeksi kronis dengan adanya antibodi IgM terhadap HBcAg. Panel diagnosis berupa uji untuk mendeteksi HBsAg dan HBcAg dan antibodi terhadap HBcAg, HBsAg dan HBeAg.

Tabel 9. Interpretasi Diagnosis HBV Panel

Test	Results	Interpretation
HbsAg anti-HBcAg anti-HbsAg	Negatif Negatif Negatif	Pasien rentan terhadap infeksi HBV, sebelumnya belum pernah terpapar virus-belum pernah mendapat vaksinasi
HbsAg anti-HBcAg anti-HbsAg	Negatif Positif Positif	Pasien kebal (imun) terhadap HBV karena pernah terinfeksi sebelumnya (diindikasikan oleh adanya antibodi anti-HBc yang tidak mungkin terbentuk dari vaksinasi)
HbsAg anti-HBcAg anti-HbsAg	Negatif Negatif Positif	Pasien kebal karena vaksinasi
HbsAg anti-HBcAg anti-HBcAg anti-HbsAg	IgM Positif Positif Positif Negatif	Pasien sedang mengalami infeksi akut HBV. Antibodi anti-HbsAg yang diproduksi membentuk kompleks dengan antigen sehingga tidak terdeteksi di dalam darah
HbsAg anti-HBcAg anti-HBcAg anti-HbsAg	IgM Positif Positif Negatif Negatif	Pasien mengalami infeksi kronis HBV. IgM anti-HBc terus menurun
HbsAg anti-HBcAg anti-HbsAg	Negatif Positif Negatif	Kemungkinan pasien berada pada fase penyembuhan (recovery phase) dari infeksi akut HBV. Pasien masih dapat terinfeksi dan menjadi carrier HBV. Tidak terdeteksinya HbsAg oleh karena antigen ini membentuk kompleks dengan antibodi anti-HbsAg pada window phase .  Intepretasi lain adalah pasien tidak kebal (distantly immune) terhadap HBV tetapi uji/test sangat tidak peka (insensitive) untuk mendeteksi anti-HBsAg. Kemungkinan juga terjadi positif palsu (false positive) untuk anti-HBcAg dan sebenarnya pasien tidak terinfeksi.

Ternyata sejumlah besar HBsAg tidak berkorelasi dengan jumlah virus infeksius, oleh karena itu keberadaan HBeAg merupakan marker terbaik untuk menyatakan virus infeksius. Antibodi anti-HBsAg tidak meningkat hingga bulan ke-8 sedangkan antigen HbsAg terdeteksi lebih dini. Kegagalan mendeteksi anti-HBsAg secara dini bukan disebabkan ketiadaan antibodi melainkan karena antibodi membentuk kompleks dengan sejumlah besar antigen yang dikeluarkan sel terinfeksi. Periode antara 6-8 bulan dimana tidak ada free HBsAg dan juga antibodi dikenal dengan sebutan HBsAg window. Fenomena ini juga berlaku untuk HBeAg yang dikeluarkan sel dalam jumlah sedikit, karenanya marker

terbaik untuk infeksi akut pada periode window adalah keberadaan anti-HBc IgM. HBV juga dapat dideteksi di laboratorium dengan metode imunohistokimia.

## **Terapi**

Terapi utama adalah suportif. Imunoglobulin anti-HBV efektif bila diberikan segera setelah terpapar, juga dapat diberikan pada neonatus yang ibunya HBsAg-positif. Idealnya imunoglobulin ini diberikan dalam 24 jam setelah terpapar atau pada saat bayi lahir, imunoglobulin ini tidak efektif jika telah 1 pekan terpapar.

Terapi infeksi HB yang direkomendasikan adalah:

- Interferon-alpha 2b (Intron A - Schering-Plough) yaitu protein yang mirip (mimic) pertahanan sel alami terhadap infeksi virus.
- Hepsera (Adefovir Dipivoxil – Gilead Sciences) yaitu analog nukleotida yang dapat menghambat HBV DNA polimerase (reverse transcriptase). Digunakan untuk terapi kronis pada pasien dewasa dengan bukti replikasi virus aktif dan peningkatan serum aminotransferases (ALT atau AST) persisten atau secara histologi menunjukkan penyakit aktif.
- Lamivudine (Epivir HBV - Glaxo SmithKlein) yaitu 3TC penghambat reverse transcriptase yang juga diberikan pada pasien terinfeksi HIV. Sebagaimana semua jenis inhibitor reverse transcriptase problem yang muncul adalah mutan resisten. Hepsera dapat digunakan pada pasien dengan Epivir-resistant mutant virus.

## **Vaksinasi**

Vaksinasi adalah cara preventif terbaik. Vaksin yang ada saat ini dibuat dalam ragi (yeast) yang ditransfeksi plasmid mengandung gen S (menyandi HBsAg) seperti vaksin Recombivax-HB (Merke) dan Energix-B (Glaxo). Juga ada vaksin untuk HAV dan HBV (Twinrix – Glaxo). Formulasi untuk bayi (Pediarix – Glaxo) berisi vaksin terhadap difteri, tetanus, pertussis (whooping

cough), polio dan HBV. Vaksinasi bayi tergantung ada tidaknya HBsAg positif pada ibu, bila positif, vaksin diberikan bersama imunoglobulin sedangkan bila ibu seronegatif cukup diberi vaksin. Vaksinasi untuk bayi adalah 3 kali yaitu saat lahir, pada 1 dan 6 bulan. Vaksinasi juga direkomendasikan untuk anak diatas 18 atau dewasa dengan resiko tinggi.

### **Hepatitis NoN-A, NoN-B (NANBH) atau Hepatitis C**

Hepatitis C (HCV) adalah flavivirus dengan reservoar manusia dan simpanse, pertama kali virus dideteksi di darah simpanse. HCV menyebabkan hepatitis non-A, non-B dan merupakan penyebab utama hepatitis pascatransfusi sebelum adanya penapisan rutin terhadap HCV. Di seluruh dunia diperkirakan ada 200 juta carrier HCV. Di AS 2.4 - 3 juta penduduk menderita infeksi kronis HCV dan sekitar 3.1 - 4.1 juta penduduk mendapat infeksi HCV pada kehidupannya. Terdapat 25,000 kasus baru HCV pada tahun 2001 (menurun dari 242,000 pada tahun 1985-89 karena adanya penapisan/screening darah dan penurunan pengguna obat IV). Virus ini menyebabkan 40-60% penyakit hati kronis dan 10,000 - 12,000 meninggal per tahun. HCV seropositif tinggi terjadi pada laki-laki usia 30-39 tahun.

Meskipun HCV seperti HBV dapat menjadi kronis tetapi kematian karena kegagalan hati akut jarang terjadi. Infeksi HCV umumnya terjadi dari:

- Pengguna obat IV, merupakan rute paling efisien. Pada pengguna jarum bekas (needle-sharing) prevalensi HCV mencapai 30% pada 3 tahun pertama dan mencapai lebih dari 50% setelah 5 tahun. Mayoritas (50-90%) pasien terinfeksi HIV pengguna obat IV juga terinfeksi HCV.
- Transfusi darah atau transplantasi jaringan. Sejak dilakukan penapisan darah sebelum transfusi maka kejadian infeksi HCV menurun.
- Terpapar darah dan cairan tubuh lainnya karena pekerjaan hanya sekitar 1.8%
- Inadvertent (iatrogenik/nosokomial)



- Infeksi dari ibu saat melahirkan sekitar 6% dan 17% jika ibu juga terinfeksi HIV. Tidak terbukti infeksi via menyusui. Infeksi pada bayi jarang menjadi berat.
- Kontak seksual dengan pasien terinfeksi terutama orang yang memiliki multiple sex partners. Transmisi dari pria ke wanita lebih efisien dibandingkan dari pria ke pria. Di AS transmisi dari kontak seksual terjadi pada 20% infeksi HCV akut dan kronis.

Hepatitis C termasuk flavivirus (yellow fever sebagai prototipe) yang menyebabkan hepatitis non-A, non-B. Flavivirus memiliki kapsid ikosahedral, RNA untai positif dan memperoleh envelope dari sel. Ukuran virus sekitar 30 - 60nm. Genom berisi 9100 basa menyandi 10 protein. Pada banyak hal flavivirus serupa dengan picornavirus dengan pengecualian virus ini ber-envelope. RNA virus memiliki 5' cap tetapi tidak memiliki 3' poly A tract. Sebagaimana pada picornavirus, terdapat satu produk protein dari satu open reading frame. Poliprotein dipecah/cleaved oleh virally-encoded protease activity. Tidak seperti pada picornavirus, nascent protein berisi signal sequence yang mengakibatkan translating ribosome melekat pada permukaan sitoplasma dari retikulum endoplasma. Jadi protein envelope (E) menyilang dan tertanam pada membran dan signal sequence dibuang oleh cellular signal protease. Sisa protein dipotong dari E protein dan menjadi sitoplasmik. Protein ini dipotong menjadi NS1, NS2, NS3 dan NS4. NS2 dan NS4 dipotong lagi menjadi NS2a, NS2b, NS4a dan NS4b. HCV melekat baik pada CD81 antigen atau low density lipoprotein (LDL) receptor pada hepatosit via E2 glycoprotein miliknya. Ini menjadi bukti bahwa virus berikatan dengan glycosaminoglycan.

### **Patogenesis**

HCV masuk ke darah kemudian menginfeksi hepatosit. Virus umumnya tidak dapat dimatikan oleh sel iang karena itu cenderung menimbulkan infeksi kronis. Gejala sama dengan HBV yaitu karena respon imun terutama sel T sitotoksik. Viremia terdeteksi 1 hingga 3 minggu setelah infeksi. Setelah fase

prodromal 6-7 minggu (rentang 2-26 minggu), gejala yang timbul jaundice, nyeri perut, mual, hilang nafsu makan dan urin gelap. Gejala umumnya lebih ringan dari HBV dan lebih dari 80% pasien dengan viremia akut adalah asimtomatik. Pada fase akut infeksi, partikel virus dapat terdeteksi hingga beberapa bulan. Pada sekitar 15-25% pasien, virus akan hilang pada akhir infeksi/penyembuhan tetapi mayoritas tetap persisten dan dalam beberapa tahun akan menjadi chronic active hepatitis. Kebanyakan pasien ini menjadi sirosis dan kegagalan hati. Selama periode kronis infeksi HCV dapat menunjukkan gejala ekstra-hepatik seperti mixed cryoglobulinemia (menyebabkan ruam, vaskulitis dsb), porphyria cutanea tarda, membranoproliferative glomerulonephritis dan kemungkinan diabetes mellitus serta limfoma. Gejala ini kemungkinan disebabkan kompleks imun atau autoimun. Patogenisitas infeksi HCV dipicu oleh beberapa keadaan seperti konsumsi alkohol, koinfeksi dengan HIV atau HBV kronik. Kejadian lebih banyak pada laki-laki diatas 40 tahun.

Setelah beberapa tahun hingga 30 tahun sekitar 5% infeksi kronis HCV dapat menjadi hepatoma.

Jika muncul gejala pada pasien maka gejala tsb akan tampak hingga 1-5 bulan setelah infeksi dimana virus terdeteksi dan juga terjadi kenaikan enzim alanine aminotransferase. Antibodi anti-HCV meningkat setelah 2 bulan dan terdeteksi hingga beberapa tahun pada pasien infeksi kronis. Terdapat 6 serotipe HCV didunia dengan multiple subtype. HCV ditemukan di seluruh dunia dan insiden tertinggi terjadi di Eropa Selatan dan Tengah, Timur Tengah dan Jepang.

### **Diagnosis**

Gejala merupakan aspek awal diagnosis yang meliputi jaundice, mual dan lelah dengan peningkatan sedikitnya 10 kali lipat alanine aminotransferase. Antibodi terhadap HCV juga merupakan indikasi. Uji ELISA dapat mendeteksi antibodi dalam 8-20 minggu setelah infeksi setelah fase prodromal. Karena itu antibodi bukanlah indikator yang reliable untuk infeksi akut. PCR dapat

mendeteksi RNA virus dalam pekan pertama atau pada pasien seronegatif. Recombinant immunoblot assay dapat mendeteksi dua macam atau lebih antibodi HCV. Pengguna obat IV, pasien transplantasi organ, pasien transfusi, hemodialisis dan penyakit hati serta pekerja yang terpapar darah yang dicurigai terinfeksi dan bayi dari ibu terinfeksi dianjurkan untuk dilakukan penapisan.

Infeksi kronis dapat didiagnosis dari adanya antibodi dan peningkatan serum aminotransferase jangka panjang. Konfirmasi dapat dilakukan dengan PCR karena RNA virus ada di darah. Pasien immuno-suppressed dan kerusakan hati misalnya karena alkohol dianjurkan diuji dengan PCR. Diagnosis banding antara lain autoimmune hepatitis, hepatitis B dan D kronis, hepatitis alkoholik, non-alkoholik steatohepatitis (fatty liver), sclerosing cholangitis, Wilson's disease, alpha-1-antitrypsin-deficiency-related liver disease dan drug-induced liver disease.

## **Terapi**

Pasien harus diperiksa adanya penyakit hati kronis dan menghindari perilaku buruk seperti konsumsi alkohol. Ribavirin dan pegylated interferon alpha-2a dan 2b. Peginterferon yang memiliki merek dagang Pegintron (Schering-Plough) dan Pegasys (Roche) dianjurkan selama 24-48 minggu. Obat kedua tsb berisi rekombinan human interferon yang dilekatkan pada polyethylene glycol untuk meningkatkan waktu paruh protein dalam darah sehingga dapat diinjeksi per minggu dan tetap dalam level konstan. Ribavirin memiliki pengaruh sedikit terhadap HCV tetapi akan meningkat bila digabung dengan interferon. Terapi dengan dua obat tsb dapat menghilangkan HCV RNA dari darah pada 70% pasien dan menurunkan serum alanine aminotransferase, tetapi perlu dijaga/maintain karena jika obat dihentikan dapat terjadi kekambuhan/relapse. Sayangnya regimen ini memiliki banyak efek samping.

## **Hepatitis D (Delta Agent)**

Hepatitis D (HDV) atau delta agent adalah virus defektif yang serupa dengan viroid tumbuhan. Virus tidak dapat menyandi protein permukaannya sendiri karena itu untuk membentuk partikel virus memerlukan helper virus yaitu HBV. HDV menginfeksi bersama HBV (co-infection) atau super-infeksi setelah terjadi infeksi HBV.

Koinfeksi HDV dan HBV dapat memunculkan hepatitis fulminan lebih sering dibandingkan bila hanya infeksi HBV tetapi jarang menimbulkan infeksi kronis. Superinfeksi akan bermanifestasi lebih cepat karena telah terjadi replikasi HBV. Penelitian CDC menunjukkan bahwa carrier HBV yang terkena superinfeksi HDV, sekitar 70-80% akan mendapat penyakit hati kronis dibandingkan sirosis pada infeksi HBV saja yang hanya 15-30%.

Pada waktu budding out dari sel, HDV mengambil membran berisi HBsAg. HDV serupa dengan viroid tumbuhan dalam hal genom yaitu berupa RNA kecil sirkuler (1,700 basa) tetapi tidak seperti viroid tumbuhan dalam hal HDV menyandi protein yang disebut delta antigen. Protein mini ini membentuk kompleks dengan RNA. RNA merupakan untai tunggal sense negatif dan covalently closed circle. Karena terdapat sejumlah besar base pairing maka RNA membentuk struktur rod-like.

HDV hanya dapat membentuk partikel infeksius bila dibantu HBV karena virus akan mengambil HBsAg yang diperlukan untuk menginfeksi sel lainnya. HBsAg yang diambil HDV berikatan dengan reseptor yang sama dengan HBV dan kemudian terjadi fusi dengan membran sel. Jadi tropisme HDV sama dengan HBV. Genom RNA dilapisi delta antigen-satu-satunya protein yang disandi RNA. Delta antigen, yang terekspos bila envelope lepas, memiliki nuclear localization signal yaitu target genom ke nukleus. Di dalam inti sel ini genom virus akan disalin oleh RNA polymerase II inang-enzim yang secara normal membuat mRNA.. RNA polymerase II juga digunakan sejumlah virus lain untuk menyalin genom mereka misalnya retrovirus, tetapi dalam kasus ini polimerase menyalin

DNA menjadi RNA (fungsi normal enzim dalam sel tak terinfeksi). Pada replikasi HDV, polimerase menyalin RNA menjadi RNA. Genom RNA sense negatif disalin menjadi untai positif yang juga sirkuler. Genom RNA dapat juga ditranskripsi menjadi linear 5' capped dan 3' polyadenylated mRNA yang lebih kecil daripada genom RNA dan berisi small open reading frame dimana delta antigen ditranslasi, atau ini dapat terbentuk dari circular positive sense genomic-sized RNA dengan proses autokatalitik yang membelah RNA. Jadi dalam hal ini RNA berperan sebagai ribozyme yang mengkatalisis RNA.

Delta antigen yang ditranslasi dari mRNA memiliki dua bentuk dengan perbedaan 19 asam amino (195 dan 214 residu). Formasi large delta antigen terjadi karena strange mechanism dimana enzim sel adenosine deaminase mengubah UAG (stop) codon menjadi UGG yang memungkinkan translasi berlangsung ke stop codon berikutnya. Small delta antigen terlibat dalam replikasi genom.

## **Imunitas**

Pada koinfeksi HBV-HDV, anti-HDV IgG dan IgM akan terlihat tetapi antigen HDV hanya terlihat pada seperempat pasien. Antigen HDV akan hilang bila HBsAg terlihat. Pada sebagian kecil pasien, IgM ditemukan pada fase akut dan IgG pada fase selanjutnya. Peningkatan antibodi selama fase simtomatik akan menurun begitu gejala hilang, tidak seperti anti-HBsAg, tidak ada antibodi terlihat pada pasien yang pernah terinfeksi HDV. Singkatnya pada infeksi HBV, anti-HBsAg meningkat setelah level antigen menurun dengan suatu window periode diantara keduanya. Pada superinfeksi, level anti-HBsAg menurun sedangkan anti-HDV meningkat. Pada kasus ini antigen HDV dan virus (yang terdeteksi dari RNA-nya) tetap ada karena superinfeksi umumnya menjadi kronis. Pada infeksi kronis IgG dan IgM terhadap antigen HDV akan persisten.

## **Patogenesis**

Sebagaimana penyakit infeksi virus hepatitis lainnya, gejala lebih disebabkan oleh respon imunitas daripada oleh efek sitotoksik virus terhadap hepatosit. Bentuk penyakit yang lebih berat terjadi pada superinfeksi. Pada superinfeksi pasien infeksi kronis HBV sekitar setengahnya akan sembuh, 10-40% kronis dan 7-10% menjadi hepatitis fulminan. Pada koinfeksi 90% pasien menunjukkan gejala akut dan sembuh dan kurang dari 10% yang menjadi kronis serta 2-4% yang menjadi fulminan. Hepatitis fulminan lebih sering tampak pada pasien terinfeksi HDV dibandingkan pasien yang terinfeksi virus hepatitis lainnya.

## **Epidemiologi**

HDV ditemukan di seluruh dunia karena infeksiya membutuhkan HBV maka distribusinya serupa dengan HBV. Bila insiden HBV kronis rendah maka insiden HDV juga rendah dan jika ada kasus umumnya terjadi pada pengguna obat IV saja. Laju infeksi HDV bervariasi dari sedang hingga tinggi misalnya di Rusia, Rumania dan Italia Selatan infeksi HDV sangat tinggi pada populasi terinfeksi HBV sedangkan di bagian lain Italia dan Afrika Utara moderat, di Asia Selatan dimana insiden HBV sangat tinggi ternyata insiden HDV rendah. Dibeberapa tempat di Amerika Selatan fatalitiy rate dari wabah HDV mencapai 10-20%.

## **Diagnosis, Terapi dan Pencegahan**

Diagnosis secara serologis dapat menggunakan kit komersial untuk mendeteksi anti-HDV IgG. Karena infeksi HDV tergantung adanya infeksi HBV maka pencegahan efektif adalah dengan vaksin HBV. Tidak ada profilaksis untuk superinfeksi, kejadian superinfeksi dapat dikurangi dengan penyuluhan misalnya pada pengguna obat IV.

## Hepatitis G Virus

HGV adalah flavivirus, hanya sedikit diketahui tentang hepatitis oleh infeksi HGV dan jumlahnya pun tidak signifikan. Survei di Jepang menunjukkan bahwa 3 dari 6 pasien dengan fulminant non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis positif untuk genom RNA HGV dalam serumnya. HGV dapat menyebabkan infeksi akut ringan dan mayoritas menjadi infeksi persisten tetapi tidak signifikan secara klinis. Transmisi melalui darah terkontaminasi misalnya pada transfusi dan pengguna obat IV serta pasien hemodialisis. Diagnosis dengan deteksi antibodi atau deteksi virus dengan PCR. Hepatitis G virus termasuk flavivirus berkerabat dengan HCV menyebabkan kasus akut atau kronis non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis. Meskipun virus ini lazim ditemukan di dalam darah manusia tetapi tidak menimbulkan kasus hepatitis yang signifikan untuk manusia.

GB virus (GBV, GB agent) diisolasi tahun 1960-an dari seorang ahli bedah (diidentifikasi sebagai GB) yang menderita hepatitis akut dan dapat menyebabkan hepatitis pada tamarind monkey. Dua macam virus yaitu GBV-A dan GBV-B diisolasi dari serum tamarind. Juga pernah ditemukan GBV-C pada pasien di Afrika Barat. GB virus adalah flavivirus seperti juga HGV. Genom virus ini memiliki 9400 nukleotida, GBV-C memiliki 86% nukleotida serupa dengan HGV dan 96% kesamaan pada asam amino. Tampaknya HGV dan GBV merupakan isoalat berbeda tetapi virus sama. Hal menarik adalah koinfeksi pasien HIV dengan GBV akan melindungi pasien dari HIV karena infeksi GBV mengakibatkan penurunan jumlah molekul CCR5 pada permukaan limfosit T4 pasien. CCR5 adalah koreseptor (bersama CD4 antigen) untuk HIV. Sayangnya bila pasien koinfeksi HIV dan GBV-C dihilangkan GBV-C maka ia akan mati oleh HIV dan tidak pada infeksi GBV-C persisten. Selain itu infeksi GBV dapat mengurangi tetapi tidak menghilangkan ekspresi CCR5 sehingga tetap ada koreseptor bagi HIV untuk memasuki sel.

## **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Sebutkan kelompok virus hepatitis yang menular secara oral!
2. Sebutkan kelompok virus hepatitis yang menular secara parenteral!
3. Mengapa infeksi virus hepatitis B dapat menjadi kronis?
4. Jelaskan tentang HbsAg!
5. Apa manfaat imunisasi hepatitis?
6. Jelaskan tentang virus hepatitis A!
7. Mengapa virus hepatitis dapat memicu kanker?
8. Metode diagnosis hepatitis?
9. Jelaskan tentang virus hepatitis C!
10. Apa yang dimaksud interferon pada infeksi virus?



## HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS DAN AIDS

Human immunodeficiency virus (HIV) adalah virus penyebab AIDS (acquired immunodeficiency disease syndrome). Virus ini menyerang target utama yaitu limfosit CD4+ T4 helper yang diaktifkan, juga dapat menyerang sel lain seperti makrofag. HIV termasuk lentivirus suatu kelas retrovirus yang bekerja dalam sel inang dengan cara berintegrasi dengan genom inang sebagaimana retrovirus lainnya. Berbeda dengan retrovirus lainnya yang secara khas keluar dari sel dengan cara bertunas (budding) dalam jangka panjang sedangkan HIV dapat tinggal dorman dalam sel beberapa tahun terutama dalam sel memori limfosit CD4+ T4. Bila sel aktif kembali akan diproduksi virus dan pada akhirnya merusak sel tsb. Meskipun HIV dapat hilang dari sel selama dalam sirkulasi tetapi replikasi dan budding virus dapat terjadi pada jaringan lain. Tidak seperti retrovirus lainnya, HIV tidak ditransmisikan melalui germ line.

Pada penderita HIV dapat dideteksi berdasarkan keberadaan antibody anti-HIV atau keberadaan virus dengan polymerase chain reaction (PCR). Metode PCR sangat peka bahkan dalam keadaan tidak terdeteksi secara imunologi sekalipun. Sejak akhir tahun 1970-an, HIV dan AIDS telah menyebar ke luar Amerika Serikat (figures 1 and 2).

### **Gambaran Umum (Overview)**

Penyakit Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) saat ini terus bertambah, menyebar keseluruh penjuru dunia, pandemic dan fatal. Kerusakan CD4+ T cell menjadikan penderita sangat mudah untuk terkena infeksi oportunistik, tumor, dimensia bahkan kematian.

"Di Ibukota Botswana-Gaborone, 70% tempat tidur rumah sakit terisi oleh anak-anak dengan AIDS. Laju infeksi mendekati 30% terutama pada usia 15-49 tahun. Usia harapan hidup menurun dari 67 tahun menjadi 50 tahun dan mungkin akan terus menurun hingga 40 tahun pada sepuluh tahun ke depan (AIDS Survival News; A Letter from Africa.)

## **Etiologi**

Human immunodeficiency virus (HIV) tipe 1 dan 2, human retroviruses, lentivirus subfamily. HIV merupakan penyebab AIDS. HIV-1 merupakan galur yang lazim menyebabkan epidemi di seluruh dunia. Infeksi HIV-2 jarang dan kurang virulen tetapi tetap dapat menyebabkan AIDS.

## **Epidemiologi**

HIV-1 tersebar di seluruh dunia (ditemukan dan diisolasi pertama kali tahun 1982) sedangkan HIV-2 tersebar terutama di Afrika barat (tahun 1983). AIDS pertama dilaporkan tahun 1981 tetapi studi retrospektif menemukan bahwa kasus ini telah ada di Afrika sejak tahun 1950-an dan di Amerika Serikat tahun 1970-an.

Saat ini telah berhasil diidentifikasi dua kelompok genetic utama HIV-1 yaitu M (main) dan O (outlier). Grup M prevalensinya tinggi dan terbagi dalam 10 kelompok envelope subtypes yaitu A hingga J. HIV-1 subtype B dominan di Eropa dan Amerika sedangkan HIV-1 subtype C dominan di Afrika sub-Sahara. Mosaic forms yaitu kombinasi materi genetic dari kedua sub tipe juga telah diidentifikasi.

Berbeda dengan infeksi HIV-1 yang tersebar luas ke seluruh benua, infeksi HIV-2 terbatas di Afrika Barat dan pada populasi pada regio itu saja. Galur HIV-2 dikelompokkan menjadi lima sub tipe A hingga E dengan sub tipe A dan B yang dominan. Penularan: penyakit menular seksual (STD) seperti syphilis, gonorrhea, genital herpes meningkatkan penularan HIV transmission.

Infeksi terjadi pada sel Langerhans pada mukosa juga akibat ulserasi dan peradangan penyakit menular seksual. Reseptor HIV adalah molekul CD4+ T-lymphocyte. Infeksi akan menyebar ke jaringan limfoid (MALT) yang berisi sel folikular dendritik dan akan menjadi reservoir CD4+ T-lymphocyte terinfeksi.

Penularan bersifat intraselular: Penyebaran HIV mutlak memerlukan sel terinfeksi HIV seperti makrofag, limfosit atau sperma yang dapat masuk ke tubuh melalui mikroabrasi atau penetrasi via kulit dengan jarum suntik.

Modus penyebaran dapat berupa:

- Kontak seksual(heteroseksual dan homoseksual)
- Darah atau produknya pada transfusi (tanpa uji rutin)
- Transplantasi jaringan (tanpa uji rutin)
- Pengguna obat dengan jarum suntik bersama
- Transplasenta (in utero) atau perinatal (air susu).

### **Statistik AIDS**

Sekitar 33.4 juta penduduk dunia terinfeksi HIV/AIDS (data tahun 1999). Angka tertinggi terdapat di Afrika sub-Sahara yaitu 1 diantara 20 laki-laki dan 1 diantara 20 wanita. Dalam lima tahun ini di AS, AIDS menyebabkan kematian terutama pada kelompok usia 25-44 tahun. Sejak tahun 1981 telah dilaporkan 753,907 kasus AIDS dengan rincian 120,223 HIV positif, 311,701 AIDS dan 438,795 mati karena AIDS. Pada tahun 2000 terdiagnosa 21,016 infeksi baru (33% wanita, 67% pria) dan 43,293 kasus baru AIDS. Kematian akibat AIDS di Amerika Serikat tahun 1993 = 45.381, tahun1994 = 49.869, tahun 1995 = 50.610, tahun 1996 = 37.787, tahun 1997 = 21.923, tahun 1998 = 17.930 dan tahun 1999 = 16.273.

### **Patogenesis**

HIV dapat melewati barrier epitel yaitu transcytosis melalui sel M (cells line the intestine). Setelah melewati epitel HIV dibawa antigen presenting cells (APC) terutama primarily dendritic cells (DC). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa HIV secara langsung menginfeksi sel limfosit T CD4+ pada mucosal associated lymphoid tissue (MALT), menyebabkan infeksi local dalam beberapa hari dan kemudian secara cepat menyebar ke seluruh tubuh. Pada awal infeksi reservoir terdapat pada mukosa. Vaksin pencegah harus secepatnya ditujuakan

pada mukosa ini. HIV harus mengikat dua protein permukaan untuk dapat menginfeksi yaitu CD4 dan CXCR4 (dulu namanya fusin), atau CCR-5.

Jika CD4 dan CXCR4 digunakan maka infeksi HIV bersifat T-tropic yang disebarkan melalui darah dan produk darah, merupakan syncytia-inducing viruses dan kemudian menginfeksi sel T. Jika HIV mengikat CD4 dan CCR-5 maka bersifat M-tropic ditularkan secara seksual, tidak merupakan syncytia-inducing viruses, menginfeksi makrofag dan sel T.

Setelah menginfeksi akan terjadi stadium laten yang dapat berlangsung bertahun-tahun. Sel CD8<sup>+</sup> meningkatkan kematian sel CD4<sup>+</sup> bila T-tropic viruses mengikat CXCR4 pada sel CD8<sup>+</sup> dan dengan bantuan makrofag memicu apoptosis sel CD4<sup>+</sup>. Sel CD4<sup>+</sup> adalah target utama HIV misalnya sel T helper, monosit, neuron. HIV mengenal dan mengikat CD4 melalui protein envelope virus yaitu *glycoprotein gp120* kemudian mengikat CXCR4 atau CCR-5. *Viral reverse transcriptase* membuat *complementary DNA* menggunakan template viral RNA. Provirus adalah viral DNA yang ditranspor ke nukleus dan berintegrasi dengan kromosom, provirus ini dapat *instigates cytopathic viral production* atau memiliki pengaruh programmed cell death terhadap sel tak terinfeksi.

## **Stadium**

Perjalanan AIDS progresif secara berseri/bertahap hingga mencapai stadium fatal.

Stage/stadium I: infeksi virus akut

- Masa inkubasi 1-3 minggu
- Tanpa gejala (*no symptoms*), kadang ada atau semua tampak seperti mononucleosis-like symptoms yaitu: demam, sakit kepala, nyeri tenggorok, malaise, mialgia, artralgia, limfadenopati, hepatosplenomegali, meningitis, ruam ensefalitis (papula kecil pink atau macula pada hampir seluruh tubuh)

Stage I berakhir dengan produksi antibody anti-HIV titer tinggi 2-3 bulan pascainfeksi. Antibodi anti-HIV umumnya terdeteksi dengan ELISA dalam 3-4 minggu.

Stage II: asimtomatik lengkap

Berlangsung 6 tahun atau lebih pada 65-85% kasus. Pasien membuat sejumlah besar antibody anti-HIV. HIV terdeteksi di darah semen dan sekresi cervical. Secara PCR dibuktikan bahwa 1 diantara 10 sel CD4+ perifer terinfeksi. HIV-antibody-complement complexes terperangkap dalam limfonodus, tonsil, limpa dsb oleh follicular dendritic cells (FDC). Sel T CD4+ menghilang dari darah karena mengasingkan diri (sequestered) dalam limfonodus (jumlahnya mencapai 5-10 kali lebih tinggi disbanding dalam darah perifer). Follicular Dendritic Cells (FDC) memfasilitasi transmisi HIV ke sel T yang tidak terinfeksi. Bila jumlah sel CD4+ perifer mencapai 500-200/ $\mu$ l, FDC akan mati dan struktur internal limfonodus rusak maka HIV spills over ke dalam darah.

Stage III: Overt disease

Keparahan berhubungan langsung dengan penurunan sel T CD4+ yang mengakibatkan tidak berfungsinya sel T, sel B (hypogammaglobinemia), makrofag dan sel NK dan terjadilah infeksi oportunistik dan neoplasma spontan.

Pemeriksaan lainnya:

1. p24 antigen= antigen ini diproduksi pada awal infeksi dan ada dalam darah pasien. Antigen ini berguna untuk deteksi infeksi yang baru saja terjadi dan deteksi infeksi HIV pada neonatus dari ibu terinfeksi . Uji serologi tidak dapat mendeteksi individu yang terinfeksi akut.
2. *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) untuk mendeteksi HIV RNA dalam plasma. Untuk mengungkap keberadaan genom HIV dalam 2-4 minggu pertama, bila pasien seronegatif dan dikatakan tidak terinfeksi. Juga berguna untuk mendeteksi infeksi HIV

pada neonatus. Saat ini digunakan untuk memantau efektifitas terapi. Bersama pemeriksaan jumlah sel CD4 dapat membantu memperkirakan prognosis pasien.

Tabel 10. Pemeriksaan HIV dan Tujuannya

<b>TES</b>	<b>Tujuan</b>
Uji Serologi:	
ELISA	Skrining/penapisan awal
Latex Agglutination	Penapisan awal
Western Blot Analysis	Uji konfirmasi
Immunofluorescence	Uji konfirmasi
Tes lainnya:	
p24 antigen	Marker awal infeksi (deteksi infeksi akut)
Virion RNA RT-PCR	Deteksi virus dalam darah (deteksi infeksi akut) dan untuk mengkonfirmasi kemanjuran terapi.
CD4:CD8 T-cell Ratio	Pentahapan/staging penyakit dan untuk mengkonfirmasi kemanjuran terapi
Isolasi dan biakan virus	Hanya ada di laboratorium riset.

#### Uji Serologi:

1. Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) adalah uji penapisan reaksi antibodi terhadap protein HIV. ELISA untuk antigen HIV-1 atau HIV-2 kemudian Western blot dilakukan untuk diagnosis definitive infeksi HIV. Antibodi spesifik untuk HIV yaitu gp120 atau gp160 (terdeteksi dalam 4-8 minggu setelah terpapar). Sekitar 5% pasien antibodinya tidak terdeteksi selama 6 bulan bahkan lebih.
2. Immunoblotting atau Western blotting untuk mengungkap keberadaan antibody spesifik terhadap, guna mengkonfirmasi uji ELISA positif.
3. Latex-agglutination assay (dilapisi antigen HIV) untuk mengungkap keberadaan antibody spesifik terhadap HIV. Uji penapisan baru yang lebih cepat dibandingkan ELISA.
4. Immunofluorescence

Untuk menentukan seorang yang terinfeksi HIV telah menjadi AIDS diperlukan definisi kasus. Anak dan bayi sedikit susah didiagnosis.

### **Manifestasi**

Paien resiko tinggi dengan gejala mononucleosis-like symptoms: demam, malaise, limfadenopati, hepatosplenomegali, artralgia dan ruam

Persistent generalized lymphadenopathy syndrome (PGL) pembesaran limfonodus multipel

AIDS-related complex (ARC)

- Demam akibat pengaruh TNF, IL-1
- fatigue
- diare
- kehilangan berat badan
- berkeringat di malam hari
- kelainan imunologi

CNS disease (terlihat pada pasien yang hidup lebih lama)

- demensia
- neoplasma spontan

### **Infeksi Oportunistik**

Kulit diantara pasien awal AIDS infeksi kulit dapat terjadi dan dapat pula erupsi non infeksi. Infeksi Fungi kandidiasis mukosaldan thrush (putih, non-adherent plaques dan eritema). Intertriginous cutaneous candidiasis. Paronychia Dermatophytosis - Tineas: pedis, cruris, corporis oleh *Trichophyton rubrum*. Onychomycosis Disseminated fungal infections merupakan lesi kulit awal. *Cryptococcus neoformans* – meningitis. *Histoplasma capsulatum* pada area endemic menyebabkan gagal paru dan gagal ginjal.

Infeksi virus berupa ulkus herpes simplex non-healing pada genital, perioral, perianal dapat diuji dengan Tzanck test. Reaktivasi varicella zoster pada dorsal root ganglion. Molluscum contagiosum (pox virus agent) - umbilicated, papula di muka dan punggung menyerupai jerawat, hiperplasia sebacea, *disseminated cryptococcosis* dan basal-cell carcinoma. Warts (cengger ayam) keberadaannya pada kulit dan genital akan menyulitkan terapi. Oral hairy leukoplakia keputihan, corrugated atau berambut, adherent plaques, tepi lateral lidah. Cytomegalovirus ulkus nonhealing pada perianal atau anus

Infeksi bakteri *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*: folliculitis, impetigo, cellulites. Syphilis cepat menjadi sifilis tersier, sifilis skunder kemungkinan seronegatif, uji individu memperlihatkan adanya papulosquamous rash diuji dengan RPR dan atau and/or pewarnaan perak dari biopsy kulit. *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* lesi pada tempat injeksi di kulit

Penyakit radang noninfeksi seperti seborrheic dermatitis paling sering di kulit (3% pada populasi umum 85% pada populasi HIV+) sering berhubungan dengan *Malassezia furfur* . Psoriasis eksaserbasi, dermatitis lainnya seperti scabies, atopic dermatitis.

Keganasan pada kulit yaitu sarcoma kaposi berwarna pink lalu merah lalu ungu (purple) lalu coklat di kulit manapun, juga terjadi HHV8/Kaposi's sarcoma herpes virus (KSHV) pengobatan tidak memperbaiki survival. Limfoma - Hodgkin's, non-Hodgkin's, Burkitt dsb. Kanker servik invasive. Manifestasi selain kulit epithelioid angiomatosis yaitu papula violaceous dan nodul yang mirip Kaposi's sarcoma . Perubahan pada rambut greying, hairline recession, Yellow nail syndrome.

Paru-paru dapat terjadi infeksi multiple. Pneumocystis carinii penyebab pneumocystosis merusak alveoli dan membuat kista. Fungi yang ditularkan melalui udara sering diderita anak karena adanya antibody spesifik. Infeksi laten reaktivasi pada orang dewasa dengan defisiensi sel T berat atau pada anak-anak



dengan defisiensi sel T moderat. Nafas pendek, demam, kehilangan berat badan, batuk kering, interstitial infiltrate pada kedua paru. *P. carinii* dapat diidentifikasi dengan pengecatan Giemsa dari sputum yang diinduksi atau dari bilas bronkus (bronchial alveolar lavage), biakan kuman ini sulit. Cytomegalovirus menyebabkan interstitial pneumonia. *Cryptococcus neoformans* pneumonia. Pulmonary tuberculosis, recurrent pneumonia.

Saluran gastrointestinal radang pada oral, anal dan esophagus, virus herpes simplex, oral thrush dan esofagitis karena *Candida albicans*, oral hairy leukoplakia oleh Epstein-Barr virus, diare berat dan malabsorpsi, Cryptosporidium gambaran lain dari crypto dan apusan feses dengan pewarnaan tahan asam. Cytomegalovirus, *Isosporabelli*, *Mycobacterium avium* dan *M. intracellulare*. Limfonodus berupa limfadenopati atau limfadenitis. *Cryptococcus*, *Mycobacterium* spp., Kaposi's sarcoma. Mata rinitis dan kebutaan oleh CMV. Otak *Toxoplasma gondii* toxoplasmosis, *Cryptococcus neoformans* meningitis kronis.

## **Terapi**

Eradikasi HIV tidak dapat dicapai dengan antiretrovirus yang ada saat ini karenanya pengobatan untuk menekan virus sepanjang hidup. Hal ini karena infeksi laten sel T CD4+ berlangsung dari stadium awal hingga sepanjang hidupnya meskipun terjadi penekanan viremia hingga < 50 copies/mL. Terapi dapat mengurangi jumlah HIV dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas.

Tujuan utama terapi antiretrovirus adalah:

1. Memaksimalkan dan memanjangkan durasi penekanan terhadap viral load
2. Restorasi dan atau preservasi fungsi imun
3. Peningkatan kualitas hidup
4. Reduksi HIV terkait morbiditas dan mortalitas.

HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) adalah terapi yang tersedia sejak tahun 1995 menghasilkan respon antivirus jangka panjang pada sejumlah pasien. Banyak keuntungan diperoleh untuk terapi jangka panjang. Sukses HAART menekan replikasi virus dan halts damage terhadap sistem imun. Juga mampu mengembalikan/restorasi sebagian fungsi imun. Secara klinis keuntungan yang berkenaan dengan perbaikan fungsi imun adalah sedikitnya infeksi oportunistik dan harapan hidup lebih panjang.

### **Kelompok Obat Anti-retrovirus**

#### **1. Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI's)**

NRTIs adalah kelompok pertama obat antiretrivirus yang digunakan pasien HIV/AIDS. NRTIs menghambat enzim reverse transcriptase HIV dan dapat menempatkan diri dalam DNA virus. Bila NRTI's berada dalam DNA tsb maka aktivitas reverse transcription akan terhambat, hal ini akan mencegah multiplikasi virus dan pada akhirnya mencegah penyebarannya. Nukleosida membutuhkan fosforilasi sebelum dapat beraktivitas pada reverse transcriptase. Fosforilasi ini dibantu oleh enzim inang. Sedangkan nukleotida telah terfosforilasi dan tidak memerlukan aktivasi untuk menghambat enzim virus.

#### **2. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI's)**

Obat ini juga menghambat enzim reverse transcriptase sehingga mencegah multiplikasi dan penyebaran virus, pengaruhnya lebih ringan dibanding NRTI's.

#### **3. Protease Inhibitors (PI's)**

HIV mampu memproduksi enzim protease yang penting untuk produksi partikel virus infeksi. Protease akan memotong protein virus dengan ukuran tepat sehingga partikel virus matang dapat dibentuk (viral assembly). Obat protease inhibitor akan menghambat protease dalam memotong protein virus. Obat akan memperlambat penyebaran virus ke sel yang tidak terinfeksi. Jangan

menggunakan protease inhibitor sebagai monoterapi karena HIV cepat resisten terhadap protease inhibitor.

4. Fusion inhibitors: obat terbaru yang digunakan pasien AIDS.

Enfuvirtide [T-20, pentafuside, Fuzeon (trade name)] adalah suatu peptida sepanjang 36 asam amino yang mirip salah satu bagian gp41. Peptida ini menghambat fusi virion dengan inang. Gp41 adalah molekul esensial untuk menempelnya HIV.

Obat fusion inhibitor lain pipeline akan segera disetujui FDA yaitu suatu peptida dengan 39 asam amino (T-1249) yang mengikat gp41 yang sedikit berbeda dengan Enfuvirtide

Pengobatan dini infeksi HIV dianjurkan untuk memperlambat progresifitas ke arah AIDS. Terapi dini ini memberikan keuntungan baik secara virologis, imunologis, maupun klinis.

Terdapat tiga regimen kombinasi untuk terapi awal :

1. NNRTI-based regimens (1NNRTI dan 2 nRTIs)
2. PI-based regimens that are NNRTI sparing (1 or 2 PIs + 2 or 3 nRTIs; ex. )
3. Triple nRTI regimens that are both PI- and NNRTI-sparing (ex. lopinavir/ritonavir + lamivudine + zidovudine)

Sejauh ini telah digunakan 20 antiretrovirus:

1. Delapan nRTIs [abacavir, emtricitabine (FTC), zidovudine (AZT), didanosine (DDI), zalcitabine (DDC), lamivudine (3TC), tenofovir (disoproxil fumarate), and stavudine (D4T)]
2. NNRTIs (efavirenz (EFV), nevirapine and delavirdine)
3. Delapan potent PIs (amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, ritonavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir (NFV), and saquinavir [soft-gel capsule])

#### 4. Fusion inhibitor (Enfuvirtide)

Monitoring Response to Therapy Plasma viremia merupakan prognosis membaiknya infeksi HIV. Terapi untuk mereduksi penyebaran HIV-1 ke bayi baru lahir dari ibu terinfeksi.

#### **Pencegahan**

Seks aman (safe sex), penggunaan jarum yang aman dan peningkatan skrining yang efektif. Terapi ibu hamil dengan HIV-1 mencegah penyebaran ke fetus/bayi.

Tidak ada vaksin yang telah disetujui FDA. Uji klinis tengah dilakukan terhadap beberapa kandidat vaksin

#### **Imunopatogenesis HIV dan Korelasinya dengan efek protektif**

Sejak 20 tahun terakhir setelah ditemukan AIDS dan HIV terus dilakukan penelitian untuk mengetahui mekanisme replikasi HIV dan merancang strategi untuk mengobatinya. Hingga sejauh ini patogenesisnya belum sepenuhnya diketahui sedangkan faktor/determinan pelindung dan pengendali internal (endogenous control) replikasi masih sedikit sekali diketahui. Pengetahuan tentang factor pelindung sangat strategis guna tindakan pencegahan sementara pengetahuan tentang determinan inang dalam mengendalikan virus dapat digunakan untuk menekan replikasi HIV.

Speelman dkk dari University of Washington di Seattle melakukan uji replikasi in vitro sel CD4+ T dari seseorang yang seronegatif tetapi terpapar HIV. Meskipun semua kelompok menunjukkan kepekaannya terhadap replikasi HIV tetapi ditemukan sejumlah kecil sel kurang produktif menyokong replikasi tsb. Bagaimana ini dapat terjadi masih terus diselidiki. Data terbaru memperlihatkan bahwa subset sel CD4+ T memiliki regulasi inhibisi pada hewan coba mencit dan juga uji pada manusia. Regulator sel T CD4+ (Treg) mengekspresikan rantai alfa reseptor interleukin-2 (CD25), meskipun berbeda dengan sel T CD25+ CD4+ yang diperoleh dari pemberian IL-2 konsentrasi tinggi. Pada orang sehat, sel-sel

ini memegang peran kunci mencegah autoreactivity, pada penyakit infeksi sel-sel ini menjinakan respon imun. Audrey Kinter dkk dari National Institutes of Health and Department of Health and Human Services di Bethesda, Maryland melaporkan peningkatan jumlah sel-sel tsb pada pasien terinfeksi HIV, dengan menurunkan jumlah sel-sel tsb maka respon sitokin dan respon proliferasi sel T CD4+ dan CD8+ terhadap antigen HIV akan meningkat. Peningkatan ini spesifik terhadap HIV dan tidak terhadap Candida. Temuan ini mengkonfirmasi dan memperluas temuan grup peneliti lain tentang populasi sel ini pada penderita infeksi HIV. Pembentukan sel-sel ini dan perannya pada infeksi HIV belum diketahui dengan baik. Apakah mereka berperan dalam penyakit defisiensi imun HIV atau menjinakan aktivasi imun yang merupakan patogenesis utama hilangnya sel pada infeksi HIV?

Apakah imunopatogenesis infeksi HIV berbeda antara pria dan wanita? Meskipun pertanyaan ini sangat sulit dijawab dan tengah menjadi perdebatan hangat tetapi penelitian terdahulu mengindikasikan bahwa mekanisme pada keduanya berbeda. Perempuan lebih peduli dengan infeksi ini dan cenderung memiliki kadar HIV RNA rendah dalam plasma, progresivitas penyakit dan laju mortalitas juga berbeda. Garcia de la Hera dkk dari University Miguel Hernandez di Alicante, Spain melaporkan bahwa progresivitas penyakit dan laju mortalitas pada pasien AIDS kelompok IV drug user wanita lebih rendah dibandingkan pada pria. Koreksi terhadap factor perancu mungkin diperlukan karena temuan peneliti lain tidak memperlihatkan hal demikian. Lisgaris dkk dari Case Western Reserve University di Cleveland, Ohio, menemukan bahwa wanita terinfeksi HIV mendapat infeksi oportunistik pada keadaan jumlah sel CD4+ rendah dan replikasi HIV tinggi dibandingkan pada pria. Apabila temuan ini benar maka kita bertanya jika sel CD4+ adalah helpers yang lebih baik per-cell basis, jika sel efektor jumlahnya atau aktivitasnya lebih besar atau jika pertahanan nonadaptif lain lebih aktif pada wanita mengapa perbedaan ini ada?. Konsep baru patogenesis HIV menyebutkan bahwa aktivasi sistem imun merupakan determinan kritis yang menjadi sumber morbiditas infeksi tsb.

## Anti-HIV Immune Responses: Mekanisme dan pengendalian Virus

Determinan yang menyebabkan suksesnya survival HIV masih belum diketahui dengan baik. Addo dkk dari Partners AIDS Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts melakukan penelitian terhadap 73 long-term nonprogressors (LTNPs) LTNPs dan menemukan bahwa baik breadth maupun magnitude respon sel T CD4+ atau CD8+ terhadap HIV tidak berbeda antar pasien dalam progresifitas penyakit. LTNPs dengan replikasi HIV rendah (viral load < 50 copies/mL) cenderung memiliki HIV-respon spesifik sel T CD4+ dan CD8+ lebih rendah dibandingkan dengan kelompok LTNPs dengan viral loads antara 50 - 2000 copies/mL. Ini menunjukkan bahwa kepekaan imun lebih merupakan refleksi dari replikasi virus daripada pengendalian determinan tsb.

Hubungan antara genetik inang, respon imunitas adaptif dan pengendalian virus diteliti oleh Simon Mallal dari Center for Clinical Immunology and Biomed Statistics at the Royal Perth Hospital, Perth, Australia menemukan pentingnya peptide recognition oleh sel T CD8+ dalam mengendalikan replikasi HIV

### **Terapi imun (vaksin)**

Kinloch dkk dari the Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom mempresentasikan uji klinis kolaborasi internasional pasien yang baru terinfeksi diberi regimen antivirus setelah dua tahun sekitar 79 pasien secara random diberi imunisasi ALVAC VcP1452, ALVAC plus *Remune* atau plasebo. Median jumlah sel CD4+ dihitung selama 24, antivirus distop dan pasien diamati adanya virologic rebound. Ternyata tidak ada perbedaan ketiga kelompok dalam kadar HIV RNA plasma. Temuaan ini menunjukkan kemungkinan bahwa terapi awal dapat menahan replikasi dan lebih dapat mengendalikannya tetapi imunisasi tetap tidak berhasil. Penelitian terkontrol tentang apakah pemberian highly active antiretroviral therapy (HAART) dini berpengaruh pada pengendalian virus. Hasilnya belum memusakan.

Ciri patogenesis infeksi primate lentivirus adalah kehilangan fungsi imun secara progresif, aktivasi imunitas yang tinggi dan replikasi virus yang tinggi. Ini berbeda dengan infeksi pada simian yang berciri high viral loads tetapi tidak kehilangan fungsi imunitas juga tidak ada hiperaktivasi sistem imunitas. Penularan HIV secara seksual tergantung virulensi virus, sumber dan pengaruh faktor inang.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Jelaskan struktur lengkap virion HIV!
2. Apa manfaat enzim reverse transcriptase?
3. Prinsip penularan HIV?
4. Jelaskan stadium klinis AIDS!
5. Sebutkan kelompok resiko tinggi terkena HIV\_AIDS!
6. Apa yang dimaksud CD4?
7. Apa peran co-receptor pada infeksi HIV?
8. Mengapa imunitas penderita HIV-AIDS menurun?
9. Bagaimana pengobatan HIV?
10. Mengapa vaksin HIV tidak efektif?

## DENGUE

Virus dengue adalah suatu arbovirus yang dapat menyebabkan penyakit dengue dan dengue hemorrhagic fever (DHF). Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Virus dengue berupa single-stranded RNA, memiliki 4 serotipe yaitu DEN-1, 2, 3, dan 4. Setiap serotipe memiliki waktu imunitas tertentu dan dapat terjadi reaksi silang dalam jangka pendek. Terdapat variasi genetik pada semua serotipe. Variasi genetik tersebut menunjukkan virulensi atau potensi wabah (epidemi) yang lebih.

Penularan berlangsung melalui beberapa tahap yaitu nyamuk yang mengandung virus dengue dalam kelenjar ludahnya menggigit orang pertama maka pada orang ini terjadi viremia (sakit) dalam 1 pekan. Antara pekan 1 sd pekan 2 terjadi masa inkubasi. Nyamuk yang mengandung virus menggigit orang kedua dan menularkan virus tersebut maka terjadi inkubasi sekitar 1 pekan. Setelah itu pada pekan kedua terjadi viremia dan orang kedua tersebut sakit.

Replikasi virus terjadi dengan tahapan: Virus masuk ke dalam peredaran darah manusia melalui saliva nyamuk pada saat menggigit. Virus bereplikasi di organ target yaitu kelenjar limfe aksila, leher, sternum dan inguinal. Virus menginfeksi lekosit dan jaringan limfatik kemudian virus masuk ke dalam aliran darah dan menyebar (viremia). Nyamuk kedua menggigit orang tersebut maka masuklah darah yang mengandung virus dengue kemudian virus tersebut bereplikasi dalam midgut lalu menginfeksi kelenjar saliva dan bereplikasi lagi. Pada saat seperti ini, nyamuk siap menggigit orang lain untuk menularkan virus dengue.

Hanya nyamuk *Aedes aegypti* betina yang menularkan virus dengue karena nyamuk inilah yang menghisap darah. Nyamuk ini menggigit terutama pada pagi hari. Nyamuk hidup di sekitar rumah dan meletakkan telur di wadah yang tidak bersentuhan langsung dengan tanah.

Manifestasi klinis yang ditimbulkan virus dengue dapat berupa: Undifferentiated fever, classic dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever dan dengue shock syndrome (DSS). Sebagian besar manifestasi klinis infeksi virus



dengue adalah undifferentiated fever yaitu demam yang tidak dapat dibedakan dengan demam lainnya. Umumnya mengenai anak usia sekolah dan bersifat asimtomatis. Gejala dan tanda dengue fever adalah demam, sakit kepala, nyeri otot dan sendi, mual kadang muntah, ruam kulit dan manifestasi perdarahan. Pada keadaan berat, dapat terjadi ensefalitis. Gejala dan tanda dengue hemorrhagic fever (DHF) adalah demam dengan perdarahan di kulit berupa petechiae, purpura, echymoses, perdarahan gingiva, nasal, gastro-intestinal seperti hematemesis, melena, hematochezia, perdarahan di saluran kemih atau hematuria dan jika mengenai wanita yang sedang haid maka perdarahannya makin meningkat. Empat kriteria DHF adalah demam atau ada riwayat demam akut, manifestasi perdarahan, jumlah trombosit rendah yaitu  $100,000/\text{mm}^3$  atau kurang, dan ada tanda kebocoran kapiler yaitu peningkatan hematocrit lebih dari 20%, kadar albumin rendah dan terdapat efusi pleura atau efusi di tempat lain. Kriteria DSS adalah gejala DHF ditambah tanda-tanda kegagalan sirkulasi (syok) yaitu nadi cepat dan lemah, hipotensi, kulit dingin dan gangguan kesadaran.

Terdapat 4 tingkatan DHF yaitu grade 1 bila terjadi demam dan gejala tidak khas serta perdarahannya muncul dengan uji tourniquet. Grade 2 bila grade 1 ditambah gejala perdarahan spontan. Grade 3 bila terdapat tanda-tanda syok, sedangkan grade 4 bila terjadi syok hebat (Profound shock) dimana nadi dan tensi tidak terdeteksi lagi.

Patogenesis DHF ditentukan oleh galur (strain) virus, keberadaan antibodi dari infeksi sebelumnya atau dari ibu ke janin, faktor genetik inang dan umur. Seseorang akan beresiko mendapat DHF atau DHF yang lebih berat bila telah terinfeksi sebelumnya dan di daerah orang tersebut ditemukan beberapa galur. Antibodi dari infeksi sebelumnya ternyata bersifat monologus artinya tidak kebal terhadap galur lainnya. Oleh karena itu teori yang banyak dianut adalah secondary heterologous infection yaitu seseorang akan menderita DHF bila ia terinfeksi oleh salah satu galur dan kemudian pada infeksi kedua dengan galur lainnya. Penyakit bertambah berat bila viremia makin berat dan infeksi disebabkan virus DEN 2. Sedangkan keganasan virus DEN 3, 4 dan 1 berturut-turut setelah DEN 2.

Diagnosis DHF cukup sulit ditegakkan karena bisa menyerupai malaria, influenza atau tifoid. Penatalaksanaan yang perlu diperhatikan adalah tanda-tanda perdarahan, dehidrasi, tekanan darah, efusi pleura atau ascites. Pemeriksaan darah yang perlu dilakukan adalah eritrosit, lekosit, trombosit, hematokrit, albumin serum. Urin mikroskopik untuk melihat kemungkinan hematuri. Pemeriksaan virus umumnya dilakukan dengan serologi. Pengobatan pada pasien yang tampak segar dan tidak ada perdarahan cukup rawat jalan. Pada pasien dengan tanda perdarahan dilakukan observasi di rumah sakit selama 1 hari, jika membaik boleh rawat jalan. Pasien dengan perdarahan dan tanda-tanda DSS harus dirawat inap. Pasien yang dirawat dilakukan rehidrasi, istirahat, jika perlu diberi antipiretik dan dimonitor tanda-tanda syok. Tidak ada obat spesifik untuk virus ini, vaksin pun belum berhasil dibuat. Pencegahan dengan meminimalisir nyamuk *A. aegypti* merupakan cara yang bermanfaat.

### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Jelaskan sifat kelompok virus DEN!
2. Apa beda dengue, DHF, DSS?
3. Teori infeksi virus DHF?
4. Apa peran nyamuk *A. aegypti*!
5. Jelaskan istilah 3M dalam penanggulangan DHF!
6. Apa ciri dengue?
7. Apa ciri DHF stadium 1 dan 2?
8. Apa ciri DHF stadium 3 dan 4?
9. Prinsip terapi DHF?
10. Mengapa vaksin DHF tidak efektif?

## INFEKSI VIRUS LAINNYA

Ada beberapa cara mengelompokkan atau mengklasifikasikan virus, misalnya: Berdasarkan tipe asam nukleat dikenal virus DNA dan virus RNA dan berdasarkan afinitas terhadap jaringan, dikenal beberapa kelompok virus yaitu:

1. Penyakit virus neurotropik (menyerang sel saraf) termasuk: encefalitis, rabies, dan poliomyelitis.
2. Penyakit virus dermatofik (kulit) termasuk campak, cacar air, herpes dan lain-lain
3. Penyakit virus viscerotropik (organ-organ enteral dan internal) termasuk hepatitis, yellow fever dan lain-lain.
4. Penyakit virus pneumotropik termasuk influenza dan colds.
5. Penyakit virus pantropik termasuk demam dengue, penyakit coxackie dan lain-lain.
6. Penyakit virus oncogenic termasuk leukemia, sarcoma, dan lain-lain.

### **Infeksi Virus Neurotropik**

Istilah infeksi neurotropik jarang dipakai lagi karena virus ternyata tidak mempunyai afinitas selektif terhadap saraf dan umumnya, kecuali rabies, infeksi sistem saraf oleh virus merupakan komplikasi dari infeksi sistemik virus. Umumnya infeksi virus pada sistem saraf pusat biasanya merupakan akhir dari infeksi sebelumnya pada organ atau jaringan ekstraneural lainnya. Gejala sistemiknya sering tidak menonjol, seperti pada herpes simpleks, rubella dan varicela akan tetapi terdapat penyebarab ke sistem saraf pusat. Virus mempunyai ukuran, morfologi, komposisi kimia serta efek yang berbeda terhadap manusia. Genom virus, DNA maupun RNA dikelilingi protein pelindung dan hanya berkembang intrasel setelah melepaskan bungkusnya itu. Sel penjamu harus mampu untuk menyediakan kebutuhan virus termasuk metabolisme untuk pembentukan pembungkus virus. Terdapat banyak jenis virus yang biasa menyerang susunan saraf dengan gejala yang berbeda.

Tabel 11. Virus Neurotopik

Kelompok	Jenis	Sindroma
Virus Herpes	Simplex	Ensefalitis
	Zoster	Shingles
	Cytomegali	Ensefalitis
	Epstein-Barr	Ensefalitis
Adenovirus		Meningo-ensefalitis
Papovavirus	Simian virus 40	Progresive multifocal encephalopathy
Paramyxovirus	Parainfluenza	Meningo-ensefalitis
	Mumps	
	Rubella	
Orthomyxovirus	Influenza	Meningo-ensefalitis
Rhabdovirus	Rabies	Rabies
Retrovirus	HTLV I	Tropical spastic paraparesis
	HIV	AIDS
Arenavirus	Lymphocytic choriomeningitis	Aseptic meningitis
Bunyavirus		Ensefalitis
Togavirus	Alpha and flavivirus	Ensefalitis
	Rubella	Infeksi congenital
Picornavirus	Poliovirus	Poliomyelitis
	Coxsackie virus	Meningo-ensefalitis
	Echovirus	

### Patogenesis

Virus masuk kedalam tubuh melalui kulit dan mukosa baik saluran pernafasan (varicella, campak), pencernaan (virus polio dan enterovirus) atau kemih kelamin (herpes simplex). Cara infeksi yang khas adalah melalui plasenta dari ibu ke janin seperti virus rubella, *cytomegalo* dan herpes simplex. Kulit merupakan barrier yang paling sukar ditembus dan diperlukan proses lain seperti vaksinasi, transfusi, atau gigitan binatang sementara mukosa yang hanya dilindungi oleh immunoglobulin IgA dan lendir serta rambut getar merupakan pintu masuk beberapa virus seperti enterovirus, adenovirus dan parvovirus.

Setelah menembus barrier tersebut, virus mencapai saraf pusat melalui penyebaran:

1. Hematogen.

Pada tempat masuk ini, virus berreplikasi dan mendapat hambatan untuk penyebaran selanjutnya, seperti fagositosis oleh makrofag dan didialirkan kedalam sistem limfatik serta mendapat respon imun. Virus yang dapat bertahan kemudian menyebabkan viraemia. Umumnya virus ini akan dibersihkan dari darah oleh monosit dan sistem retikulo endothelial. Selanjutnya virus dalam darah ini harus menembus sawar darah-otak. Sambungan yang erat sel endotel otak relatif impermeabel bagi virus. Virus dapat menembus sawar ini dengan menginfeksi sel endotel kapiler, seperti virus polio, atau menginfeksi elemen glial seperti penembusan partikel koloid oleh pinositosis. Cara lain adalah menginfeksi limfosit.

2. Neurogen

Penyebaran melalui saraf ini dapat melalui axon mengikuti aliran balik axon (retrograde axonal flow) , aliran limfatik perineural, celah jaringan diantara serabut saraf dan sel Schwan. Contohnya adalah rabies dan herpes simplex.

Setelah menembus sawar ini virus menimbulkan berbagai kelainan patologi dan klinik. Perbedaan kelainan dan manifestasi klinik ini disebabkan karena perbedaan suseptibilitas dari sel-sel otak yang berhubungan dengan adanya reseptor spesifik pada membran sitoplasma tempat virus akan menempel, sehingga ada yang lebih suka meninfeksi sel meningen atau parenkhim otak dan atau medulla spinalis. Beberapa virus bahkan mempunyai suseptibilitas yang lebih spesifik, misalnya neuron motorik pada otak medulla spinalis suseptibel terhadap virus polio, sedangkan rabies lebih senang menyerang neuron pada ganglia trigeminal, cerebellum dan lobus limbic. Sel yang suseptibel harus mampu untuk mengadakan endositosis terhadap virus atau nukleokapsidnya dan melepaskan lapisan pelindung nucleoprotein virus dan mampu membentuk kembali pelindung virus ini untuk membungkus virus yang baru terbentuk.

Kerusakan sel saraf yang terjadi sangat bervariasi. Pada ensefalitis akut, sel yang terinfeksi akan mengalami lisis dengan reaksi inflamasi. Pada penyakit Progressive Multifocal leukoencephalopathy (PML) terdapat lisis yang selektif pada oligodendrosit dengan akibat terjadi fokus-fokus demielinisasi. Pada Acute disseminated (postexanthem) encephalopathy terjadi destruksi mielin melalui mekanisme yang berbeda yang diduga karena respon imun terhadap antigen virus pada permukaan oligodendrosit. Virus Herpes zoster dan beberapa virus herpes simplex bersifat laten pada sel sel saraf untuk jangka waktu yang lama dan akan relaps bila kekebalan menurun. Melalui infeksi antenatal, virus rubella dan cytomegali menyerang sel saraf yang sedang berdiferensiasi dan menetap untuk beberapa bulan atau tahun serta menimbulkan kelainan kongenital pada sistem saraf janin.

Terdapat 5 macam sindroma klinik:

1. *Acute anterior poliomyelitis*
2. Herpes zoster ganglionitis
3. *Acute aseptic (Nonsuppurative, lymphocytic) meningitis*
4. *Acute encephalitis, meningoencephalitis*
5. *Chronic infection (Slow Viral infections)*

#### 1. Acute anterior poliomyelitis

Pada awalnya penyakit ini khas disebabkan oleh virus polio, akan tetapi ternyata dapat disebabkan oleh enterovirus seperti Coxsackie grup A dan B serta echovirus akan tetapi ringan dengan paralisis yang tidak signifikan. Dengan gencarnya vaksinasi polio, poliomyelitis jarang ditemukan.

Virus polio ini mempunyai 3 tipe dengan antigenisitas berbeda dan tidak ada imunitas silang diantara ketiganya. Virus yang sangat menular ini dengan reservoir usus manusia sebagai yang menular melalui jalur fekal-oral. Sampai saat ini manusia hanya satu-satunya penjamu yang dikenal.

Virus bermultiplikasi pada faring dan usus dan dapat ditemukan selama 1-3 minggu masa inkubasi. Setelah menembus usus, terjadi viraemia dan mungkin

menyearang saraf. Ternyata hanya sedikit yang mengalami kelumpuhan, sedangkan 95-99 % penderita justru asimtomatik atau hanya subklinik dengan gejala yang tidak spesifik seperti flu atau gastroenteritis dengan pembentukan imunitas alami. Pasien yang mengalami kerusakan saraf, dapat mengalami berbagai manifestasi, mulai dari aseptic meningitis, non paralytic atau preparalytic poliomyelitis, sampai pada paralytic poliomyelitis.

### **Non paralytic atau preparalytic poliomyelitis**

Setelah gejala prodromal seperti flu sepeledemam, nyeri kepala, pilek, nyeri otot, anoreksia, mual dan muntah. Keluhan mereda dan 3-4 hari kemudian demam serta nyeri kepala bertambah dengan disertai gejala neurologis seperti gelisah instabilitas emosi yang sering diikuti kelumpuhan. Pada pemeriksaan neurologis didapatkan kaku kuduk, refleks patologis serta peningkatan sel serbro spinal.

### **Paralytic poliomyelitis**

Pembagian secara konvensional menjadi tipe spinal, bulbar dan ensefalitis praktis akan tetapi tidak tepat karena biasanya berupa kombinasi diantara ketiganya sekaligus salah satu yang menonjol.

Paralisis dapat terjadi dalam hanya 48 jam atau kurang, sampai beberapa minggu. Umumnya kellemahan otot tidak lagi bertambah setelah 2 hari demam mereda. Paralisis ini dapat mengenai satu atau dua tungkai bawah atau atas. Pada anak dibawah lima tahun biasanya hanya menyerasng satu tungkai, pada anak yang lebih besar sering menyerang kedua tungfkai atas atau bawah sedangkan pada remaja dan dewasa dapat menyerang keempat tungkai secara asimetris. Pada tungkai yang terkena sering disertai oleh fasikulasi kasar yang transien atau menetap disertai kesemutan dan penurunan refleks fisiologik. Pada dewasa sering disertai retensio urinae. Atropi otot dapat diamati setelah 3 minggu kelumpuhan dan bersifat permanen.

Gejala keterlibatan bulbar dapat terjadi pada anak, sementara pada dewasa sering bersamaan dengan disertai keterlibatan spina. Akibat yang paling berat adalah kelumpuhan pernafasan dan vasomotor berupa cegukan, gangguan menelan, gangguan pernafasan progresif yang disusul oleh sianosis, hipotensi dan kegagalan sirkulasi. Apabila gangguan ini disertai kelumpuhan diafragma dan interkosta maka kematian mencapai 25 – 75 %.

Ensefalitis dapat bermanifestasi sebagai kegelisahan, somnolen, konfusi sampai koma. Reaksi imun dapat menghentikan penyakit pada berbagai tingkatan, baik sistemik, meningeal maupun paralisis.

### **Perubahan patologik**

Pada kasus-kasus fatal diketahui bahwa terdapat lesi baik pada korteks serebri, batang otak dan medula spinalis dan pada semua kasus terdapat ensefalitis. Pada daerah tersebut terdapat kerusakan sel saraf dengan sebaran leukosit yang menghilang dalam beberapa hari sedangkan monosit dan mikroglia bertahan sampai beberapa bulan. Pengobatan hanya berupa istirahat dan yang bersifat suportif serta paliatif.

### **Prognosis**

Kematian karena penyakit ini mencapai 5 – 10 % dan meningkat sejalan dengan bertambahnya umur. Paralisis pernafasan umumnya sembuh sempurna akan tetapi kelemahan otot berlangsung lama bahkan sering permanen. Perbaikan paralisis ini berlangsung biasanya 3 – 4 bulan dan terjadi karena reinervasi dengan percabangan akson tersisa, restitusi, hipertrofi unit motorik yang tidak terkena. Pencegahan yang paling efektif adalah dengan imunisasi. Imunisasi masal di Indonesia telah berhasil memberantas penyakit ini.

## **2. Herpes zoster ganglionitis**

Herpes zoster merupakan bentuk infeksi saraf yang sering terjadi, yang disebabkan oleh virus herpes zoster. Ternyata virus DNA ini sama dengan virus varicella dan memang terjadi setelah infeksi varicella sehingga virus ini biasa disebut dengan virus varicella-zoster. Pada anak-anak yang belum pernah terkena



varicella ternyata lahir dari ibu yang menderita varicella dan ditularkan melalui plasenta. Sekalipun merupakan virus yang sama, daya penularan virus pada herpes zoster tidak sebesar virus varicella. Penderita herpes zoster umumnya tidak menularkan virusnya pada manusia yang sudah pernah menderita varicella dan dapat terjadi sporadik sepanjang tahun.

Morbiditas herpes zoster berkisar 3 – 5 % dan kejadiannya ini meningkat dengan bertambahnya umur. Penelitian cohort menemukan bahwa dari 1000 responden yang berumur 85 tahun atau lebih, setengahnya pernah menderita herpes zoster 1 kali sedangkan 10 % diantaranya pernah menderita Herpes Zoster 2 kali. Patogenesis herpes zoster belum jelas benar. Virus herpes zoster berada laten pada ganglion sensorik setelah menderita varicella. Virus dalam ganglion tersebut bisa karena penyebaran dari vesikel varicella melalui serabut saraf sensorik atau melalui viremia yang mencapai ganglion. Belum jelas mengapa hanya mengenai satu atau beberapa ganglio dermatom tertentu padahal vesike varicella tersebar pada seluruh tubuh dan viremia terjadi sistemik. Virus pada ganglion ini kemudian mengalami reaktifasi oleh daya tahan tubuh yang menurun dan bermultiplikasi pada epidermis kemudian menimbulkan edema, vesikel pada dermatom tertentu.

Gejala yang timbul berupa malaise dan demam. Daerah yang terkena yang biasanya unilateral, akan terasa gatal, panas nyeri dan timbul vesikel dalam waktu 3 – 4 hari. Nyeri dan disestesi biasanya hilang dalam 1 – 4 minggu kemudian tapi kadang kadang baru hilang setelah beberapa bulan. Pada penderita keganasan atau *immunocompromized* kelainan dapat terjadi bilateral

### 3. Acute aseptic ( Nonsuppurative, lymphocytic ) meningitis

Yang dimaksud dengan aseptic meningitis adalah suatu sindroma yang umumnya disebabkan oleh virus berupa demam, nyeri kepala, muntah dan gejala rangsangan meningen lain, lymphocytic pleocytosis dengan kadar glukosa cairan cerebrospinal normal sedangkan protein meningkat. Gangguan kesadaran biasanya ringan. Penyebab lain non virus adalah infeksi bakteri dekat dengan meningen, invasi kanker, meningitis dengan penyebab yang sukar untuk diisolasi. Kaku

kuduk awalnya sangat ringan kemudian menjadi jelas disertai dengan timbulnya reflex patologik.

Umumnya aseptic meningitis disebabkan oleh enterovirus seperti echovirus, Coxsackie dan nonparalytic poliomyelitis. Mumps dan herpes simplex tipe 2, lymphocytic choriomeningitis dan adenovirus merupakan penyebab yang agak sering. Beberapa virus penyebab yang jarang adalah mononucleosis infectiosa, Herpes simplex type 1.

#### 4. Acute encephalitis, meningoencephalitis

Kelainan ini dapat disebabkan baik oleh virus, bakteri, jamur dan parasit. Virus penyebab ensefalitis dapat ditemukan pada tabel dibawah ini :

- Herpes simpleks tipe 1 dan 2
- *Eastern and Western equine encephalitis*
- Virus St. Louis
- *Japanese encephalitis*
- *LaCrosse encephalitis*
- Epstein-Barr
- Rabies
- *Human Immunodeficiency Virus*
- *Tick-Borne encephalitis viruses*
- Varicella zoster
- Cytomegalovirus
- Powassan virus
- Enterovirus 71
- *Colorado tick fever virus*

Gejala ensefalitis sering sukar dibedakan dengan meningitis. Pada ensefalitis sering gejala serebral tidak jelas sebaliknya gejala pusing dan bingung sering terjadi pada meningitis. Gejala yang khas berupa sakit kepala, muntah, kejang dan penurunan kesadaran. Yang berat dari ensefalitis disamping tingginya mortalitas adalah tingginya gejala sisa berupa kelumpuhan dan keterlambatan atau kemunduran mental.

#### 5. Chonic Viral infections ( Infeksi virus lambat )

Kelainan ini sering disangka penyakit degeneratif, karena gejala sistemiknya tidak jelas akan tetapi justru gejala karena kerusakan otaknya yang menonjol. Gangguan berjalan lambat tapi progresif. Penyebab kelainan ini antara lain oleh rubella (*post rubella panencephalitis*), JC virus (*progresive multifocal leukoencephalopathy* )

#### **Latihan Soal Assessment**

Jawablah dengan ringkas dan jelas!

1. Jelaskan pengertian tropisme!
2. Sebutkan contoh virus neurotropik!
3. Jelaskan tentang virus polio?
4. Jelaskan tentang virus herpes!
5. Jelaskan tentang jalur neurogen dan hematogen!

#### Anjuran Bacaan Rujukan

1. Geo. F. Brooks, Karen C. Carroll, Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner Jawetz, Melnick, & Adelberg's. 2007. Medical Microbiology, 25 th edition, The McGraw-Hill Companies. New York.
2. <http://www.nejm.org/>
3. <http://journals.asm.org/>

## SEKILAS PENULIS



**Dr. H. Yuwono, dr., M.Biomed.**

Jl. Raya Palembang-OI Km 14 Sekolahalam Palembang (SaPa)

Mobile Phone: 08127115678

E-mail: yuwono71@yahoo.com

### Pribadi

Tanggal Lahir 10 Oktober 1971  
Tempat Lahir Trenggalek Jawa Timur  
NIP 197110101998021001  
Pangkat/Golongan Lektor Kepala/III-d  
Unit Kerja Departemen Mikrobiologi FK Unsri  
Jabatan Ketua Laboratorium Mikrobiologi FKUnsri  
Keluarga Istri : Nurbaiti Ekasari, S.Si.  
Anak : M. Jawad Yuwono (12 tahun)  
Imadul Aqil Yuwono (11 tahun)  
Mamduh Widad Yuwono (9 tahun)  
Afaf Nihlah Yuwono (6 tahun)

### Pendidikan

2009 Doktor Bidang Ilmu Kedokteran  
Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas  
Padjadjaran, Bandung  
Promotor: Prof. Dr. Imam Supardi, dr., SpMK. ; Prof. Dr.  
Sunarjati, dr., SpMK.; Dr. Sadeli Masria dr., SpMK.,

2002 Master Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta  
Pembimbing: Prof. dr. Sangkot Marzuki, PhD.; Prof. dr.  
Irawan Yusuf, PhD. ; Prof. dr. Herawati, PhD

1996 Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

### **Kursus- Kursus**

- Maret 2004 Certificate in Clinical Microbiology  
Department of Microbiology, Faculty of Medicine  
University of Diponegoro, Semarang Indonesia  
collaboration with Erasmus Medical Center Amsterdam  
Supervisor: Prof. Dr. Henry Verbrugh
- Maret 2008 Certificate in Infectious diseases & molecular biology  
Department of Microbiology Faculty of Medicine  
University of Syahkuala Aceh Indonesia collaboration with  
University of Gottingen Germany  
Supervisor: Prof. Dr. Uwe Gross
- 2006- 2008 Kursus tentang KBK dan Assessment  
Proyek HWS-Dikti Jakarta
- Maret 2009 Certificate in Infectious diseases & molecular biology  
University Medical Center of Gottingen Germany  
Supervisor: Prof. Dr. Uwe Gross

### **Pengalaman Kerja**

- 1997 – 1998 Kepala Puskesmas, Muntok , Bangka, Indonesia
- 1998 – skrg Kepala Laboratorium Mikrobiologi FK Unsri/ Rumah Sakit  
Mohammad Hoesin Palembang
- 2006 – 2008 Ketua Komisi Student Assessment Affairs, FK Unsri
- 2007 – 2009 Ketua Quality Assurance Unit, FK Unsri
- 2009 – 2011 Ketua Unit Program Pendidikan Sarjana Kedokteran  
(P2SK) FK Unsri

### **Thesis**

- Doktoral Comparative study of Staphylococcal Cassette  
Chromosome mec (*SCCmec*) type from MRSA Isolates  
from Bandung & Palembang Indonesia
- Magister Resistance of Southeast Asian Ovalocytosis to Malaria  
related to ethnic and geography

### **Penghargaan**

2010	Peneliti Terbaik Unsri
2007	Dosen Teladan I FK Unsri
2003-2006	Beasiswa BPPS Dikti
1992 – 1994	Beasiswa Stanvac Oil Company South Sumatera
1991	Beasiswa Supersemar

### **Pengalaman Riset dan Publikasi**

Riset di bidang biomembran (1999 - 2002), Bakteriologi (2002 – sekarang), Biologi Molekul pada Penyakit Kardiovaskuler (2007 – sekarang), Biologi Molekul Kanker (2009 – sekarang), Infeksiologi (2007 – sekarang). Telah mempublikasi sekitar 20 karya ilmiah dan 10 publikasi populer di koran terutama tentang pendidikan.

### **Keanggotaan Organisasi**

1. Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
2. Perhimpunan Mikrobiologi Indonesia (Permi)
3. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (Pamki)
4. Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekul Indonesia (PBBMI)
5. Pendiri Sekolah dalam Palembang-suatu sekolah inklusif