

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Salmonella typhi*

Demam tipoid merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. *S. typhi* merupakan bakteri gram negatif berukuran 0,7-1,5 µm x 2-5 µm, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob (Soedarmo *et al*, 2010). Bakteri *S. typhi* mempunyai flagel peritrik yang digunakan sebagai alat gerak dan tidak memiliki spora, *S. typhi* termasuk dalam genus *Salmonella* yang tergolong dalam famili *Enterobacteriaceae* (Widagdo, 2011). Flagel bakteri *S. typhi* mampu merangsang respon imun, seperti merangsang terbentuknya interleukin 8 (IL-8) (Oliveira *et al*, 2011). Flagellin juga mampu menstimulasi sistem imun adaptif, sehingga menghasilkan antibodi anti flagellin (Alexan *et al*, 2009).

S. typhi mempunyai antigen somatik (O) yang terdiri dari oligosakarida, flagelar antigen (H) yang terdiri dari protein dan envelope antigen (K) yang terdiri dari polisakarida (Soedarmo *et al*, 2010). Antigen H terdiri dari 2 fase yaitu fase antigen H fase 1 (H1) yang dikode oleh gen *fliC* yang dapat dijumpai pada semua *Salmonella* dan antigen H fase 2 (H2) dikode oleh gen *fliB* yang hanya dijumpai pada *subspecies* tertentu dari *Salmonella* (McQuiston *et al*, 2004).

Taksonomi *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut :

Phylum	Eubacteria
Class	Prateobacteria
Ordo	Eubacteriales
Family	Enterobacteriaceae
Genus	Salmonella
Species	Salmonella enterica
Subspesies	Enteric (I)
Serotipe	Typhi

S. typhi disebut juga *Salmonella cheleraesuis* serovar typhi, *Salmonella* serovar typhi, *Salmonella* enterica serovar typhi (Darmawati, S, 2009). Kuman ini tahan terhadap selenit dan natrium deoksikolat yang dapat membunuh bakteri enterik lain, menghasilkan endotoksin, protein invasin dan MRHA (*Mannosa Resistant Haemagglutinin*) (Cita, 2012). Endotoksin *Salmonella typhi* dapat menginfeksi sel inang ketika sel bakteri pecah (Soedarmo *et al*, 2010).

Patogenitas dari *Salmonella typhi* terbawa melalui makanan ataupun benda lainnya yang terkontaminasi oleh *S. typhi* yang akan memasuki saluran pencernaan. Di lambung, bakteri ini akan dimusnahkan oleh asam lambung, namun yang lolos akan masuk ke usus halus kemudian bakteri ini akan melakukan penetrasi pada mukosa, baik usus halus maupun usus besar dan tinggal secara intraseluler dimana bakteri tersebut akan berproliferasi. Ketika bakteri ini mencapai epitel dan IgA

tidak bisa menanganinya, maka akan terjadi degenerasi *brush border* (Brooks *et al.*, 2007).

2.2 Pilli

S. typhi merupakan salah satu bakteri yang mempunyai pilli yang berperan dalam patogenesis bakteri, adhesi pada sel host dan invasi. Pilli merupakan filamen protein yang terdiri dari ratusan atau ribuan sub unit pilli atau yang disebut dengan pillin (Cusumano, 2016). Pilli berbentuk batang lurus dan kaku bila dibandingkan dengan flagella, tipe pilli dibedakan dengan panjang dan tebalnya, serta spesifisitas terhadap reseptornya (Darmawati, 2009). Pilli dibedakan menjadi empat tipe, yaitu : pilli tipe I sampai dengan pilli tipe IV. Pilli tipe I merupakan sensitif manosa yang berarti aglutinasi dengan eritrosit dihalangi dengan penambahan manosa. Pilli tipe II adalah resisten terhadap manosa. Pilli tipe III adalah berasal dari struktur tebal bakteri tanah termasuk *Agrobacterium*. Pilli tipe IV adalah struktur yang menunjukkan homologi yang tinggi pada ujung amino dan semua kecuali pada fimbria *Vibrio cholera* mengandung N-metil fenilalanin pada residu pertama protein matang (Luturmas, dkk. 2010)

Spesies bakteri dari famili *Enterobacteriaceae* seperti *Proteus*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia* dan *Yersinia* memiliki pilli dengan golongan tipe 1 dan 3. Tipe 1 dikenal dengan *mannose-sensitive hemagglutinin* (MSHA) yang hanya melakukan adhesi pada sel bakteri yang mempunyai reseptor *mannose-glycoprotein* dimana adhesi dan

hemaglutinasinya dapat dihambat secara spesifik oleh mannanosa, pili tipe 1 dapat melakukan adhesi dan hemaglutinasi pada sel darah manusia. Pili tipe 3 yang dikenal dengan *mannose-resistant hemagglutinin* (MRHA) (Abrar, 2009). *Salmonella Typhi* melekat pada usus kecil melalui pili/fimbriae tipe 1. Sedangkan bakteri golongan *Neisseria meningitidis* dan *Neisseria gonorrhoeae* melekat pada epitel melalui pili tipe IV (Luturmas, 2010).

Pili dalam bakteri *Salmonella typhi* mengandung protein hemagglutinin yang berfungsi sebagai faktor kolonisasi dan sebagai faktor yang dapat memperantarai perlekatan sel bakteri pada eritrosit sehingga terjadi aglutinasi (Abrar, 2009). Bakteri yang mempunyai hemagglutinin dapat lebih mudah menempel pada permukaan mukosa, disamping berperan penting dalam memediasi pelekatan bakteri ke sel inang, kolonisasi dan invasi ke jaringan, pili meningkatkan daya virulensi bakteri serta memacu respon inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Barocchi *et al*, 2005, menunjukkan bahwa pili bakteri *Pneumococcus* memacu respon imun, yang pada penelitian ini indikator yang diukur adalah TNF.

2.3 Protein Hemagglutinin

Interaksi yang terjadi antara agen infeksi dengan sel inang diawali dengan proses adhesi. Adhesi bakteri gram negatif diperankan oleh protein yang mampu mengaglutinasi eritrosit mamalia, yang disebut dengan protein hemagglutinin (Hidayati 2010). Protein hemagglutinin pada bakteri biasanya berasal dari fimbria atau OMP (Noorhamdani, 2005).

Hemagglutinin merupakan faktor adesin untuk pelekatan bakteri pada sel epitel hospes baik gram negatif maupun gram positif (Khusnan dkk., 2006). *S. typhi* memiliki protein hemagglutinin adhesin fimbria dan OMP masing-masing dengan berat molekul 36 kDa yang dapat mengaglutinasi eritrosit marmot dan manusia golongan darah O, tetapi tidak mampu mengaglutinasi eritrosit domba, dan eritrosit manusia golongan darah A, B dan AB (Santoso, 2002).

2.4 Eritrosit Manusia

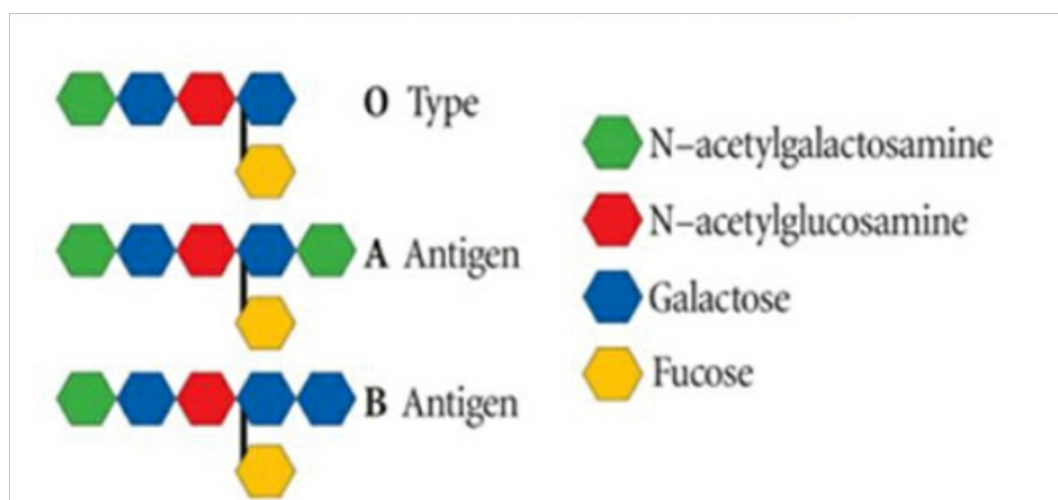
Sel darah merah (Eritrosit) adalah sel yang berada di dalam darah dan mengandung hemoglobin, eritrosit berbentuk datar seperti piringan dengan cekungan di tengah sel (bikonkaf) (Sherwood L 2007). Permukaan eritrosit memiliki antigen tertentu, berupa karbohidrat, protein, glikoprotein, atau glikolipid (Nadia, dkk., 2010). Tetapi yang paling dikenal adalah antigen A dan antigen B dimana ada tidaknya antigen tersebut dapat membedakan golongan darah (Hartanto, 2005). Golongan darah adalah ciri khusus darah dari individu yang berdasarkan perbedaan jenis karbohidrat dan protein pada permukaan membran eritrosit (Ganong, 2003). Penggolongan darah yang paling penting adalah dengan penggolongan ABO dan Rhesus (faktor Rh) (Kee 2015). Antigen dalam golongan darah (aglutinogen) berada pada eritrosit, sedangkan antibodi dalam golongan darah (aglutinin) terdapat pada plasma darah (Panji 2015).

Seseorang yang memiliki golongan darah A mempunyai satu gen yang mengkode suatu transferase yang berfungsi sebagai katalisator

penempatan N-asetilgalaktoksamin terminal pada antigen H dan membentuk antibodi anti-B. Orang yang memiliki golongan darah B mempunyai suatu gen yang mengkode transferase dan menempatkan galaktosa terminal H dan membentuk antibodi anti-A. Sedangkan pada orang yang memiliki golongan darah AB mempunyai dua transferase yang akan menempatkan N-asetilgalaktoksamin dan galaktosa pada terminal antigen H tetapi tidak membentuk antibodi anti-A dan anti-B. Seseorang dengan golongan darah O tidak mempunyai kedua transferase tersebut, namun tetap memiliki antigen H (Franchini & Lippi, 2015).

Tabel 2. Penggolongan golongan darah berdasarkan sistem ABO (Guyton & Hall, 2007)

Golongan Darah	Aglutinogen	Aglutinin
O	-	Anti-A dan Anti-B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A dan B	-



Gambar 1. Struktur Antigen Golongan Darah A, B, dan O (Sumber : Criswell, 2008)

2.5 Sel Darah Merah Domba

Sel darah merah domba merupakan antigen polivalen (serotip dari antigen yang sama), yang merupakan protein dengan determinan potensial yang lebih besar dibandingkan dengan antigen monovalen (satu jenis antigen), sel darah merah domba bersifat tidak larut sehingga sering digunakan sebagai antigen dan diinjeksikan pada hewan coba, karena semakin asing antigen yang digunakan semakin efektif menimbulkan respon imun (Utami, 2016). Volume total darah mamalia berkisar antara 7-8% dari berat badan dengan komposisi plasma sebesar 75-85% dan sisanya merupakan elemen-elemen darah sebanyak 25-35% yang terdiri atas eritrosit, leukosit dan platelet (Gunawan 2012). Domba memiliki eritrosit berukuran sekitar 4,8 μm dengan bentuk cakram bikonkaf dan pinggiran sirkuler. Secara umum, eritrosit domba memiliki karakteristik yang tidak berinti dan bersifat nonmotil (Swenson 1984). Sel darah hewan dewasa berasal dari satu sumber, yaitu sel-sel batang primordiali dalam sumsum tulang (Frandsen, 1996).

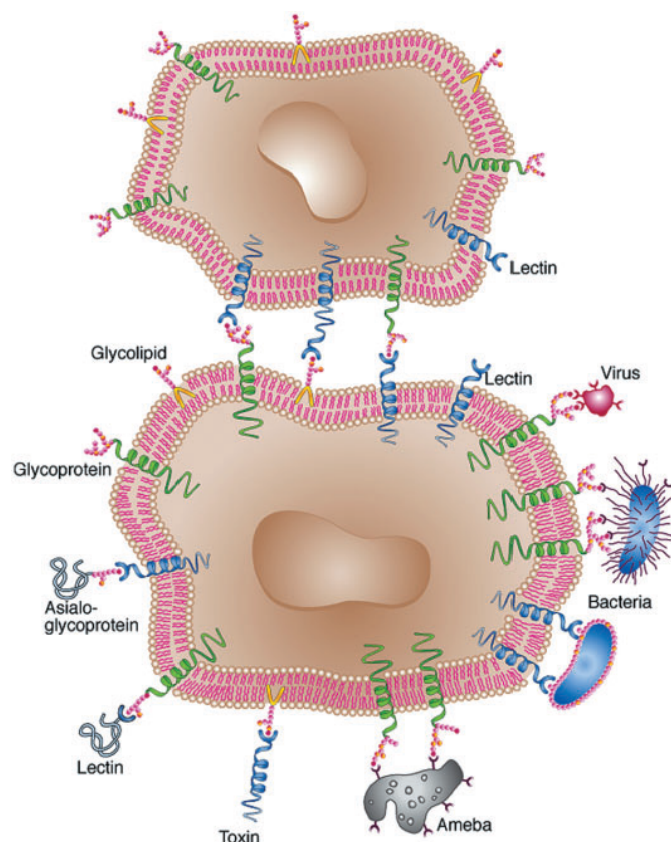
2.6 Mekanisme Protein Hemaglutinin dalam Mengaglutinasi Eritrosit

Protein hemaglutinin merupakan molekul adhesin yang memperantarai perlekatan sel bakteri pada sel darah merah, yang sebagian merupakan lektin baik pada bakteri Gram negative maupun Gram positif (Mufida & Suswati, 2013). Hemaglutinin merupakan suatu

glikoprotein membran yang berbentuk homotrimetrik. Keberadaan hemaglutinin pada permukaan bakteri sangat menentukan proses adhesi, bakteri yang tidak memiliki hemaglutinin kemampuan adhesinya akan lemah (Abrar, 2013). Target utama dari hemaglutinin adalah menimbulkan antibodi pada sel hospes (Garjito, 2013). Proses hemaglutinasi merupakan interaksi antara hemaglutinin dan eritrosit, bersifat antigen dan mempunyai aktifitas dalam perlekatan reseptor sel hospes, akan tetapi asam sialat dapat mempengaruhi proses hemaglutinasi karena eritrosit mempunyai reseptornya (Utama dkk., 2000).

Secara umum, lektin dapat mengaglutinasi sel eritrosit. Interaksi lektin dengan darah dapat terjadi dengan spesifik berdasarkan tipe golongan darah. Spesifitas ini terjadi karena terdapat interaksi spesifik antara lektin dengan molekul karbohidrat dipermukaan sel yang disebabkan lektin secara struktur memiliki domain yang dapat berikatan secara spesifik dengan suatu molekul karbohidrat (Alfarabi dkk, 2016). Semua molekul lektin memiliki dua atau lebih sisi *carbohydrate-binding*, sehingga memungkinkan lektin untuk mengaglutinasi sel darah merah karena bereaksi dengan struktur glikoprotein atau glikolipid (Winaya, 2009). Interaksi lektin-karbohidrat juga ditemukan dapat memainkan peranan penting dalam mengenal antara mikroorganisme dengan sel fagositis, lektin menunjukkan keanekaragaman struktur molekuler dan spesifitas pengikat karbohidrat, tergantung pada organisme sumbernya (Hung *et al.*, 2012).

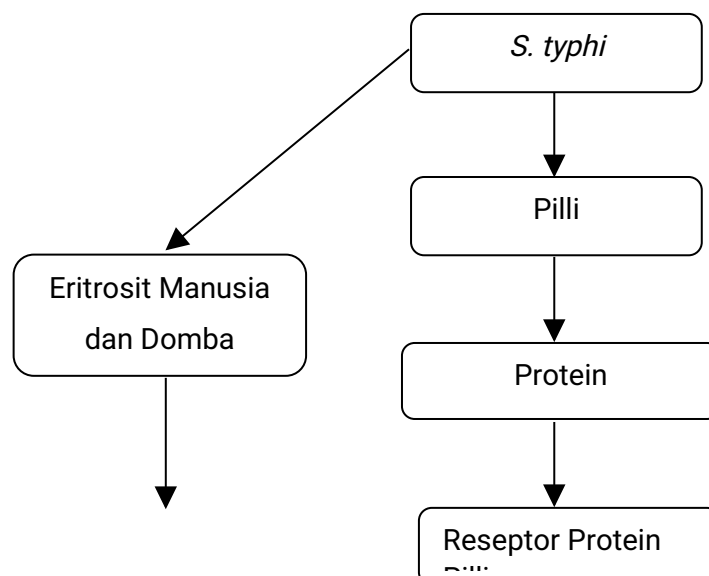
Sanarto (2002) menyatakan bahwa, bakteri *Salmonella typhi* tidak mampu mengaglutinasi eritrosit domba karena protein hemaglutinin mengaglutinasi sel darah merah hewan dan manusia tidak sama, tetapi beberapa strain tertentu mempunyai kemampuan mengaglutinasi eritrosit mamalia termasuk eritrosit domba (Alexateteloer, 2003). Salah satu strain tersebut adalah *Campylobacter pylori* yang memberikan hasil positif pada aktifitas hemaglutinasi terhadap eritrosit mencit, kelinci, marmot, domba, kuda dan eritrosit manusia (Nakazawa *et al.*, 1989).

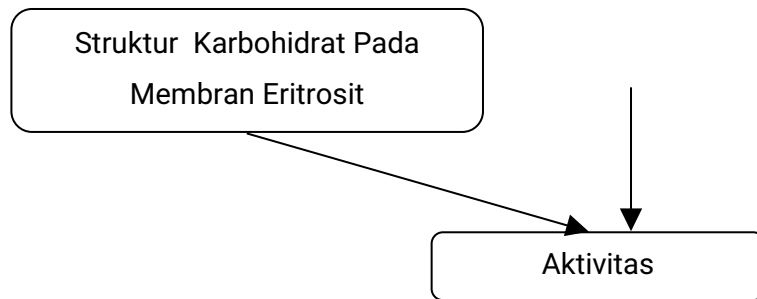


Gambar 2. Interaksi Permukaan Sel Lektin-Karbohidrat menurut Sharon dan Lis (2004)

2.7 Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah di uraikan, dapat disusun kerangka teori sebagai berikut :

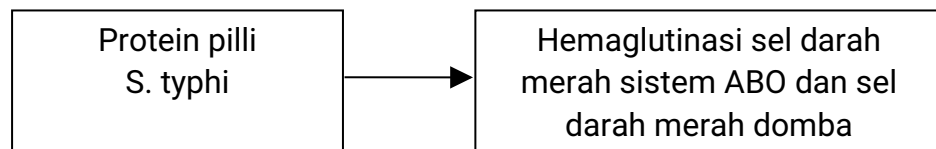




Gambar 3. Kerangka teori analisa aktivitas hemaglutinasi protein pilli *S. typhi* berdasarkan golongan darah ABO

2.8 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori, dapat disusun kerangka konsep sebagai berikut :



Gambar 4. Kerangka konsep analisa aktivitas hemaglutinasi protein S. typhi berdasarkan golongan darah ABO dan darah domba