

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Diare sampai saat ini masih menjadi masalah utama di masyarakat yang sulit untuk ditanggulangi. Dari tahun ke tahun diare tetap menjadi salah satu penyakit yang menyebabkan mortalitas dan malnutrisi pada anak. Menurut data World Health Organization (WHO) pada tahun 2009, diare adalah penyebab kematian kedua pada anak dibawah 5 tahun. Angka kematian balita yang disebabkan oleh diare di Indonesia masih tergolong tinggi jika dibandingkan dengan negara-negara anggota ASEAN, yakni 34 per 1000 penduduk. Indonesia menduduki peringkat ke-6 tertinggi setelah Singapura (3 per 1.000), Brunei Darussalam (8 per 1.000), Malaysia (10 per 1.000), Vietnam (18 per 1.000) dan Thailand (20 per 1.000) (Sadikin, 2011).

Berdasarkan data dari kementerian kesehatan Indonesia tahun 2008, penderita diare pada tahun tersebut adalah 8.443 orang dengan angka kematian akibat diare adalah 2,5%, angka ini meningkat dari tahun sebelumnya yaitu 1,7%. Di Indonesia dari tahun 1995 sampai dengan 2001 pasien diare yang datang ke rumah sakit terbanyak disebabkan oleh bakteri *Vibrio cholerae*, diikuti dengan *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *V. Parahaemolyticus*, *Salmonella typhi*, *Campylobacter* Jejuni, dan *Salmonella paratyphi A* (Tjaniadi et al., 2003).

Pada tahun 2014 angka kasus diare di Provinsi Kepulauan Riau mencapai 29.689 penderita dari 1,8 juta penduduk (Dinkes Provinsi KEPRI, 2014), sedangkan di RSUD Provinsi Kepulauan Riau Tanjung Pinang angka keseluruhan kejadian kasus diare akut yang datang ke RSUD Provinsi Kepulauan Riau pada tahun 2014 menempati urutan ke 6 dari 10 penyakit terbanyak tiap tahunnya atau nomor empat kasus emergensi medik.

Diare adalah keluarnya tinja yang lunak atau cair dengan frekuensi 3x atau lebih perhari dengan atau tanpa darah atau lender dalam tinja, disebabkan oleh banyak hal seperti bakteri, virus, parasit, intoleran dan obat (WHO, 2005).

Di seluruh dunia, insidensi dari Shigellosis diperkirakan mencapai 164,7 juta kasus tiap tahunnya, dimana 163,2 juta terjadi di negara berkembang dan ditemukan 1,1 juta orang meninggal dunia. Sekitar 60% dari kejadian Shigelosis terjadi pada anak kurang dari 5 tahun. Insidensi Shigelosis pada negara berkembang hampir 20 kali lebih besar daripada pada negara maju (WHO, 2011).

Di Indonesia, kejadian Shigellosis pernah dilaporkan terjadi di Jakarta pada tahun 1985. Penelitian pada tahun 1998 hingga 1999 dilakukan terhadap 3848 orang penderita diare (anak-anak dan orang dewasa) di 7 kota besar di Indonesia Medan,

Padang, Batam, Jakarta, Denpasar, Pontianak dan Makasar menunjukkan bahwa 180 sampel positif terhadap penyakit Shigellosis. Proporsi spesies bakteri penyebab penyakit Shigellosis adalah *S.flexneri*, *S.sonneidan* *S.dysenteriae* masing-masing 80%, 12% dan 8% (Subekti, 2001).

Setiap tahun, sekitar 14.000 kasus Shigellosis dilaporkan di Amerika Serikat, karena banyaknya kasus ringan yang tidak didiagnosis atau dilaporkan, jumlah infeksi mungkin dua puluh kali lebih besar (CDC, 2003). *Shigella* berkolonisasi di ileum terminalis/kolon, terutama kolon distal, invasi ke sel epitel mukosa usus, melakukan multiplikasi dan menyebar di intrasel dan intersel kemudian memproduksi enterotoksin dan eksotoksin yang aktivitasnya mempengaruhi usus halus, sehingga umumnya menyebabkan sekresi cairan secara berlebihan ke dalam rongga usus, menyebabkan diare dan muntah serta menyebabkan meningkatnya cAMP. cAMP yang meningkat mengakibatkan hipersekresi pada usus (diare cair, diare sekresi).

Selain memproduksi enterotoksin, *Shigella* juga memproduksi eksotoksin (Shiga toksin) yang bersifat sitotoksik sehingga mengakibatkan infiltrasi sel radang, terjadi nekrosis sel epitel mukosa, eritrosit dan plasma keluar ke lumen usus sehingga tinja bercampur darah (Subekti, 2001). Sebagai enterotoksin zat ini dapat menimbulkan diare, sebagaimana halnya enterotoksin pada *E.coli*. Sedangkan sebagai neurotoksin, zat ini ikut berperan dalam menyebabkan keparahan penyakit dan sifat fatal infeksi *Shigella dysenteriae* serta menimbulkan reaksi susunan saraf pusat seperti meningismus dan koma (Jawetz et al., 2005).

*Shigella flexneri* sangat menular dan mampu bertahan pada keasaman lambung penderita, melalui regulasi gen tahan asam. Pada saat bakteri memasuki tubuh, maka adhesi merupakan mekanisme awal dari infeksi. Bakteri yang masuk tubuh harus menempel pada permukaan sel hospes agar bakteri tersebut tidak terbawa cairan mukus atau cairan lain yang selalu mengguyur permukaan sel. Adhesi atau perlekatan bakteri tergantung pada empat faktor yaitu kontak, dosis, frekuensi terkena, dan adsorpsi. Kontak dalam arti sederhana bahwa host dan mikroorganisme harus berada cukup dekat untuk menimbulkan suatu interaksi. Dosis maksudnya jumlah mikroorganisme yang menginfeksi dalam waktu yang telah ditentukan. Frekuensi terkena merupakan lamanya waktu suatu mikroorganisme berada dalam lingkungan tertentu per unit waktu. Sementara adsorpsi merupakan faktor terakhir yang penting bagi organisme untuk melekat ke permukaan sel yang diinfeksi (Maia, 2008).

Kontak langsung antara agen infeksi dengan sel hospes diawali dengan proses adhesi yang selanjutnya membentuk kolonisasi dan terjadi infeksi. Interaksi antara bakteri gram negatif dengan sel inang diperankan oleh struktur yang terdapat pada

permukaan bakteri yaitu fimbriae, flagella, dan komponen outer membrane. Struktur pada permukaan ini merupakan faktor virulensi yang penting khususnya kemampuan untuk melakukan adhesi dan kolonisasi pada saluran cerna. Adhesi ke permukaan sel inang diperankan oleh pili atau outer membrane protein (Rozalski et al., 1997). Karakteristik molekul adhesi diketahui melalui kemampuan menggumpalkan sel darah merah.

Dinding sel bakteri gram negatif anaerob termasuk *Shigella flexneri* terdiri dari dua membran, yaitu membran bagian dalam atau sitoplasmik dan outer membrane protein (OMP). OMP memegang peranan penting dalam pertumbuhan koloni, pembentukan biofilm dan perkembangan penyakit (Yoshimura et al., 2004). Outer Membrane Protein sangat penting untuk kelangsungan hidup bakteri gram negatif anaerob ketika berada di dalam makrofag dan untuk menginvasi sel eukariotik (Miller, 2001). OMP terletak pada permukaan bakteri gram negatif, yang akhir-akhir ini dianggap paling penting dalam menginduksi suatu respon imun spesifik.

Saluran cerna pada manusia mengandung banyak jaringan limfoid seperti pada limpa. Sistem imunologik intestinal secara morfologik dan fungsional dapat dibagi menjadi 2 bagian yang utama : (1) Jaringan terorganisasi yang mengandung folikel mukosa (GALT=Gut Associated Lymphoid Tissue). (2) Jaringan limfoid difus yang tersebar luas didalam lamina propria mukosa. Pada yang pertama (GALT) jaringan merupakan daerah limfoid yang bersifat "aferen" ("afferent") : disini antigen masuk kedalam system dan merangsang timbulnya respons imun, sedangkan yang kedua (jaringan limfoid difus) merupakan daerah yang bersifat "eferen" ("efferent") : disini antigen mengadakan interaksi dengan sel-sel yang telah ter-diferensiasi dan menyebabkan sekresi antibody oleh sel B atau menimbulkan reaksi sitotoksik oleh sel T (Seidman, 2002).

Outer Membrane Protein dari *Shigella flexneri* yang bertindak sebagai antigen diangkut ke makrofag dan disajikan kepermukaannya. Hal ini akan memacu sel T dan sel B dengan mengeluarkan berbagai sitokin dalam Patch dari Peyers. Setelah mendapat rangsangan, limfoblas akan mengadakan migrasi ke kelenjar mesenterik untuk menjadi lebih matur. Dari sini limfoblas akan memasuki sirkulasi sistemik sebagai plasmablas untuk kemudian menempatkan diri sepanjang permukaan mukosa usus dan memproduksi sebagai sel B memori atau sel plasma IgA sekretorik bila ada rangsangan antigen (Walker, 2010). Hal yang sama terjadi pada sel T. limfosit T yang tersensitisasi akan keluar dari patch dari peyer, mengadakan migrasi dan menjadi matur didalam kompartemen limfosit intestinal lainnya dan berfungsi sebagai sel regulator dan sel efektor (Seidman, 2002).



Sel B yang telah migrasi ke efektor mukosa akan mengalami diferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi IgA terhadap antigen yang berada di GALT, dan sekresi IgA di mukosa tempat lain. Aspek imunitas mukosa dilaksanakan oleh IgA sekretori (SigA). IgA yang dikeluarkan kedalam sekresi dengan transport melalui ikatan dengan Komponen Secretoric (SC) dapat mengikat antigen pada permukaan mukosa dan antigen dengan demikian akan terperangkap dalam lapisan mucus dan mengalami proses degradasi oleh protease. IgA ini terbanyak didapatkan dalam sekresi seromukus eksternal dari saluran cerna, saluran respiratorik, saluran urogenital, air mata, keringat, air liur dan susu (Brandzaeg, 2013).

Berdasarkan klasifikasi, adhesi dan hemaglutinasi, *Shigella flexneri* diklasifikasikan pada Tipe 1, dimana merupakan tipe pili yang mampu melakukan adhesi dan hemaglutinasi pada sel darah merah manusia dan bersifat manosa sensitif, dimana adhesi dan hemaglutinasinya dapat dihambat secara spesifik dengan manosa. Fungsi pili dianggap membantu bakteri untuk bertahan hidup dan berinteraksi dengan inang. Pada bakteri patogen yang menyebabkan infeksi, fimbria dan komponen permukaan lainnya dapat berperan sebagai faktor pelekatan spesifik, yang disebut adhesin. Spesifisitas perlekatan fimbria dapat menyebabkan bakteri menempel dan berkoloni pada jaringan inang spesifik (Kusnadi, 2013).

Penanganan diare yang tidak tepat memberikan pengaruh pada kualitas hidup bagi penderita. Terapi rehidrasi oral secara bermakna terbukti menurunkan angka kematian diare akibat dehidrasi. Namun ternyata intervensi ini hanya sedikit memberikan manfaat bagi pasien dengan diare yang disebabkan oleh infeksi bakteri enteropaten yang invasif seperti *Shigella*.

Mengingat angka kematian yang disebabkan oleh Shigellosis di Indonesia maupun di dunia masih tinggi maka memerlukan penanganan yang baik. Oleh sebab itu diagnosis diare oleh *Shigella* spp harus akurat yaitu dengan pemeriksaan kultur yang dikerjakan laboratorium mikrobiologi klinik dan dengan disertai oleh hasil tes kepekaan terhadap antibiotika. Hasil kultur memerlukan waktu minimal 3 hari dan ini tidak dapat diperpendek, untuk ini diperlukan cara yang mudah, tepat dan cepat dengan melakukan pemeriksaan serologis. Untuk mempercepat penanganan penderita dibutuhkan suatu uji diagnostik yang ringkas, sensitif dan spesifik. Uji diagnostik secara langsung akan membantu dalam memberikan penatalaksanaan secara mudah, cepat dan tepat. Untuk ini telah ditemukan beberapa kit yang tujuannya adalah untuk mempercepat diagnosis penyakit infeksi. Salah satu protein yang digunakan dalam kit tersebut adalah molekul adhesi.

Penelitian mendapatkan bahwa TB dot menunjukan alat diagnosis cepat untuk penderita TB yang sudah dipasarkan di Indonesia dan alat ini mengandung komponen molekul adhesi *M. tuberculosis* yang mempunyai BM 38 kDa Sugiri

(2004). Molekul adhesi sub unit pili Urophatogenic E. coli BM 32 dan 66 kDa molekul adhesi sub unit pili Mahdi Abrar (2009). A. baumannii BM 57,2 kDa telah dilaporkan dapat untuk mendiagnosis infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh kedua macam bakteri tersebut. Sumarno (2012) juga melaporkan mengenai manfaat molekul adhesi sub unit pili BM 48 kDa S. Typhi yang ternyata dapat juga digunakan untuk diagnosa cepat demam tipoid.

Sumarno et al., (2015) mendapatkan sub unit pili protein hemaglutinin BM 49,8 kDa dan protein hambatan hemaglutinasi subunit pili BM 7,9 kDa shigella dysentri yang merupakan molekul adhesi. Molekul adhesi bakteri juga dapat ditemukan pada bagian OMP bakteri, dimana penelitian yang dilakukan oleh Pore D et al., (2010) telah mengklasifikasikan bahwa OMP dengan BM 34 kDa dapat menginduksi respon imun spesifik pada bakteri shigella dysentri.

Berdasarkan hal tersebut diatas dan dikarenakan RSUD Provinsi Kepulauan Riau Tanjung Pinang belum tersedia pemeriksaan kultur, sampai saat ini tidak diketahui secara pasti jenis bakteri penyebab diare akut maka dalam penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan molekul adhesi pili dan OMP Shigella flexneri pada penderita Shigellosis yang dilakukan dari saliva penderita sebagai suatu usaha untuk mendiagnosis secara mudah, cepat dan tepat.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang permasalahan yang telah disampaikan diatas maka muncul permasalahan yaitu:

1. Bagaimana profil bakteri penyebab diare di RSUD Provinsi KEPRI Tanjung Pinang?
2. Apakah molekul sub unit pili dan OMP S. flexneri dapat direpson secara maksimal oleh s-lga saliva penderita Shigellosis?
3. Apakah deteksi molekul adhesi sub unit pili bakteri S. flexneri mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang sama baiknya dengan baku emas kultur dalam mendiagnosis penderita Shigelosis?
4. Apakah deteksi molekul adhesi OMP bakteri S. flexneri mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang sama baiknya dengan baku emas kultur dalam mendiagnosis penderita Shigelosis?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menilai potensi diagnostik molekuler adhesi sub unit pili dan OMP *Shigella flexneri* sebagai diagnosis dini penderita shigelosis.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis profil bakteri penderita diare di RSUD Provinsi Kepulauan Riau Tanjung Pinang.
2. Mengetahui respon maksimal molekuler sub unit pili dan OMP *S. flexneri* terhadap s-Iga saliva penderita Shigelosis.
3. Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas molekuler adhesi sub unit pili bakteri *S. flexneri* apakah sama baiknya dengan baku emas kultur dalam mendiagnosis penderita Shigelosis.
4. Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas molekuler adhesi OMP bakteri *S. flexneri* apakah sama baiknya dengan baku emas kultur dalam mendiagnosis penderita Shigelosis.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ditinjau dari beberapa aspek, yaitu ilmu pengetahuan, penerapan dan masyarakat.

#### 1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Bila penelitian ini berhasil, maka penelitian ini dapat mendapatkan respon molekuler adhesi sub unit pili dan OMP *Shigella flexneri* yang dapat digunakan sebagai alat pemeriksaan untuk mendiagnosa secara cepat penderita Shigelosis.

#### 1.4.2 Manfaat Penerapan

Bagi Tenaga Medis : Sebagai acuan untuk meningkatkan mutu pelayanan kesehatan khususnya dalam mendiagnosis secara dini Shigelosis dengan menggunakan saliva penderita diare akut.

#### 1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Penelitian ini sangat penting untuk masyarakat, karena dapat mencegah angka kematian yang tinggi akibat diare yang diakibatkan oleh Shigelosis oleh karena telah ditemukan alat diagnostik yang cepat dan tepat.



