

BAB 12

MIKROBIOLOGI KESEHATAN

A. MIKROORGANISME SEBAGAI PATOGEN

Suatu mikroorganisme yang membuat kerusakan atau kerugian terhadap tubuh inang, disebut sebagai patogen. Sedangkan kemampuan mikroorganisme untuk menimbulkan penyakit disebut patogenisitas. Ketika suatu mikroorganisme memasuki inang yang memasuki jaringan tubuh dan memperbanyak diri, mikroorganisme dapat menimbulkan infeksi. Jika keadaan inang rentan terhadap infeksi dan fungsi biologinya rusak, maka hal ini dapat menimbulkan suatu penyakit. Patogen merupakan beberapa jenis mikroorganisme atau organisme lain yang berukuran yang lebih besar yang mampu menyebabkan penyakit. Contoh organisme yang berukuran besar adalah cacing *Trichinella* yang menyebabkan Trichinosis, suatu penyakit akibat cacing parasit yang merusak jaringan otot.

Kemampuan mikroorganisme patogen untuk menyebabkan penyakit tidak hanya dipengaruhi oleh komponen yang ada pada mikroorganisme, tapi juga oleh kemampuan inang untuk melawan infeksi. Saat ini, peningkatan jumlah infeksi meningkat disebabkan oleh mikroorganisme yang sebelumnya dianggap tidak patogen; terutama anggota flora normal. Infeksi ini berkembang dalam tubuh manusia yang faktor kekebalan tubuhnya dirusak oleh penyakit lain atau karena terapi antibiotik dan terapi immunosupresif yang berkepanjangan. Mikroorganisme demikian disebut patogen oportunistik. Patogen tersebut dapat menimbulkan penyakit pada individu yang sehat.

Derajat kemampuan suatu patogen oportunistik untuk menyebabkan penyakit disebut virulensi. Komponen mikroorganisme yang meningkatkan patogenisitas disebut faktor virulensi. Jika suatu mikroorganisme lebih mampu menyebabkan suatu penyakit, dikatakan lebih virulen dari yang lain. Faktor virulensi beberapa patogen mudah diidentifikasi. Sebagai contoh, sel *Streptococcus pneumoniae* yang memiliki kapsul bersifat virulen dan menyebabkan pneumonia, sebaliknya yang tidak berkapsul bersifat avirulen. Strain virulen dari *Corynebacterium diphtheriae* menghasilkan suatu toksin yang menyebabkan diphtheria. Untuk kebanyakan

patogen, faktor virulensi tidak begitu nyata.

Mekanisme suatu patogen untuk menyebabkan penyakit infeksi, adalah melalui tahapan sebagai berikut:

- a. Harus menginfeksi inang (suatu patogen primer harus memasuki inang).
- b. Harus melakukan metabolisme dan memperbanyak diri dalam jaringan inang.
- c. Harus melawan pertahanan inang, untuk sementara.
- d. Harus merusak inang.

a. Mekanisme Penetrasi Bakteri Patogen

Suatu patogen pertama kali harus mencapai jaringan inang dan memperbanyak diri sebelum melakukan kerusakan. Dalam banyak kasus, hal yang dibutuhkan pertama kali adalah mikroorganisme harus menembus kulit, membran mukosa, atau epitel intestin, permukaan yang secara normal bertindak sebagai barrier mikroorganisme. Melintasi kulit masuk ke lapisan subkutan hampir selalu terjadi melalui luka, jarang dilakukan patogen menembus melewati kulit yang utuh.

Permukaan mukosa ditutupi oleh selapis tipis mukus, yang tersusun dari beberapa senyawa karbohidrat. Lapisan ini merupakan barrier pertama yang dilalui oleh patogen ketika memasuki inang. Beberapa organisme memiliki kemampuan untuk menguraikan mukus dengan menggunakan enzim yang dikeluarkannya. Faktor lain yang membantu penembusan lapisan mukosa adalah motilitas atau pergerakan. Sebagai contoh motilitas dalam kolonisasi *Vibrio cholerae*. Motilitas meningkatkan serbuan *Salmonella* dan penembusan sel epitel, meskipun tidak sangat diperlukan. Walaupun demikian, patogen lain yang menembus permukaan mukosa dan berinteraksi secara baik dengan sel epitel mukosa adalah nonmotil /tidak bergerak. Beberapa contoh, termasuk spesies *Shigella* dan *Yersinia* (pada temperatur 37°C). Sel M suatu sel epitel khusus, memiliki sedikit mukus pada permukaannya, sebaliknya sel epitel bentuk silinder dilapisi mukus yang lebih tebal. Sebagian besar mikroorganisme menembus lewat sel M karena tidak terdapat barrier mukus pada sel M. Beberapa toxin bakteri yang menyebabkan diareha, juga menyebabkan hilangnya mukus. Hilangnya mukus memudahkan jalan masuk ke sel epitel mukosa, meskipun mikroorganisme penghasil toxin tersebut ingin menghindari pencucian selama proses ini.

Sebagian besar infeksi mikroorganisme dimulai dengan menembus membran mukosa pada saluran pernapasan, urin, atau saluran reproduksi. Hal ini membuktikan bahwa bakteri atau virus mampu memulai infeksi dengan kemampuan melekat secara spesifik kepada sel epitel. Bukti untuk spesifisitas ada beberapa tipe. **Pertama**, merupakan spesifisitas jaringan. Suatu mikroorganisme penyebab infeksi tidak melekat pada semua sel epitel secara bersama-sama, tapi memperlihatkan selektifitas dengan melekat pada daerah tubuh tertentu dimana secara normal dia dapat masuk. Sebagai contoh, *Neisseria gonorrhoeae*, agen penyebab penyakit menular secara seksual melekat lebih kuat terhadap epitel urogenital dibanding ke jaringan lain. **Kedua**, spesifisitas inang; suatu strain bakteri yang secara normal menginfeksi manusia akan lebih kuat melekat kepada sel epitel manusia yang cocok dibanding dengan sel yang sama pada hewan atau sebaliknya.

Perlekatan terhadap permukaan mukosa memainkan suatu peranan yang besar dalam kolonisasi mukosa untuk hampir semua patogen mukosa. Mekanisme yang sebenarnya digunakan untuk perlekatan sering melibatkan pengikatan pada permukaan bakteri seperti pili (fimbria) terhadap reseptor permukaan sel inang. Banyak penelitian yang sudah dilakukan terhadap daerah ini, termasuk karakterisasi gen yang dilibatkan pada sintesis pili dan identifikasi reseptor inang. Sebagai alternatif, bakteri dapat membuat adhesin non-fimbria sebagai perantara perlekatan. Sebagai contoh adalah adhesin non-fimbria dari bakteri *E. coli* dan hemagglutinin bentuk-filamen dari *Bordetella pertussis*.

Jenis perlekatan lainnya adalah perlekatan terhadap reseptor permukaan mukosa, beberapa adhesin bakteri memerantarai kontak bakteri dengan bakteri lain, terbentuk dalam susunan mikrokoloni yang berikatan secara bersentuhan. Beberapa patogen yang diperantarai tipe tersebut termasuk enteropatogen bakteri *E. coli* dan *V. cholerae*. Peranan perlekatan antara bakteri dalam kolonisasi mukosa tetap menentukan, meskipun hal ini bersifat spekulasi dengan alasan sekali suatu patogen berhasil berikatan terhadap permukaan inang, mereka dapat menyebar. Proses ini menguntungkan karena dapat menolong sel-sel lain yang berikatan. Dengan kata lain, bakteri berpisah pada permukaan inang, mereka dapat tetap tinggal dan saling berikatan dengan sesamanya lebih cepat daripada langsung kepada permukaan sel inang, yang membatasi daerah ini. Perlekatan antara bakteri ini, dianggap bahwa

bakteri mengekspresikan reseptor khusus yang menyerupai sel inang atau adhesin tersebut dapat mengenali reseptor yang berbeda pada bakteri dan sel inang. Dengan kata lain, bakteri mengekspresikan tipe adhesin yang berbeda untuk kontak antar spesies (bakteri-sel inang) dan dalam suatu spesies (bakteri-bakteri).

b. Pemindah-sebaran

Suatu patogen yang sangat virulen akan membawa kehancuran bagi dirinya sendiri apabila membunuh inang yang menghidupinya atau melalui resistensi inang yang menghancurkannya. Karena alasan tersebut maka semua epidemi sifatnya terbatas, yaitu inang yang resistensinya rendah akan lenyap dan anggota-anggota populasi yang sangat resisten akan bertahan hidup. Penyebaran atau penularan tergantung pada dua faktor penting, yaitu terlepasnya patogen dari inang dan masuknya patogen ke dalam inang yang rentan.

Cara terlepasnya patogen tergantung pada situs infeksi pada inang. Patogen penyebab penyakit saluran pernapasan seperti, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, meninggalkan tubuh melalui eksudat dari mulut, hidung, serta tenggorokan. Bersin dan batuk mempercepat penyebarluasan mikroorganisme patogen dan menambah peluang untuk memasuki inang lain.

Terdapat beberapa cara penularan bakteri patogen yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi, antara lain:

- 1). Kontak langsung melalui hubungan seksual (sifilis, gonorrhoe, trakoma)
- 2). Udara pernapasan (influenza, tuberkulosis, cacar, campak, gondongan)
- 3). Melalui mulut : air (kolera, disentri), makanan beracun (*Clostridium botulinum*).
- 4). Melalui tusukan benda tajam : tetanus, rabies (gigitan anjing gila), hepatitis, AIDS (jarum untuk transfusi darah).
- 5). Serangga : serangga bekerja sebagai vektor mekanik (disentri dan demam tifoid oleh lalat rumah) atau vektor biologi (malaria dan demam berdarah oleh nyamuk).
- 6). Infeksi melalui laboratorium klinik : infeksi dapat terjadi melalui kelalaian pekerja medis di rumah sakit atau tempat praktek, sebagai contoh, dalam penyuntikan, fungsi lumbal, kateterisasi, dan lain-lain, yang dilakukan tidak menurut ketentuan kesehatan.

B. INFEKSI PENYAKIT OLEH BAKTERI PATOGEN

Tubuh hewan termasuk manusia menyediakan lingkungan yang dicocok bagi pertumbuhan beberapa mikroorganisme. Hal ini karena tubuh hewan atau manusia kaya akan nutrisi organik dan faktor pertumbuhan yang dibutuhkan oleh mikroorganisme heterotrof. Disamping itu lingkungan tubuh menyediakan kondisi pH, tekanan osmotik, dan temperatur yang relatif konstan. Walaupun demikian tubuh hewan tidak harus dianggap sebagai satu lingkungan bagi pertumbuhan mikroorganisme yang umum. Setiap daerah atau organ berbeda secara kimia dan fisik dari daerah lain, jadi menyediakan suatu lingkungan yang selektif dimana lebih disukai bagi mikroorganisme tertentu. Kulit, saluran pernapasan, saluran gastrointestinal, dan yang lainnya menyediakan kondisi kimia dan fisik yang sangat beragam dimana mikroorganisme yang berbeda dapat tumbuh secara selektif. Lebih lanjut, hewan memiliki suatu perbedaan mekanisme pertahanan yang berbeda yang bertindak untuk mencegah atau menghambat masuk dan tumbuhnya mikroorganisme. Mikroorganisme yang akhirnya berkolonisasi dengan baik dapat mengembangkan cara untuk menghindari mekanisme pertahanan tersebut.

Secara umum infeksi seringkali dimulai pada suatu tempat yang disebut membran mukosa dari tubuh hewan. Membran mukosa ditemukan di seluruh tubuh termasuk mulut, faring, esofagus, saluran urin, pernapasan, dan gastrointestinal. Membran mukosa terdiri dari lapisan tunggal atau banyak sel epitel, sel yang dikemas secara rapat dan langsung berhubungan dengan lingkungan eksternal. Membran mukosa seringkali ditutupi dengan suatu lapisan pelindung dari mukus, terutama bahan glikoprotein yang melindungi sel epitel. Ketika bakteri menyentuh jaringan inang pada membran mukosa, mereka dapat berhubungan secara longgar atau secara terikat. Jika berhubungan secara longgar biasanya terlepas oleh proses fisik, tetapi dapat juga berikatan secara spesifik terhadap permukaan epitel sebagai akibat pengenalan sel dengan sel spesifik antara patogen dan inang. Dari proses awal ini sebenarnya infeksi jaringan dapat diikuti. Ketika ini terjadi, barrier mukosa dipecahkan, memperbolehkan patogen untuk memasuki jaringan yang lebih dalam.

Mikroorganisme hampir selalu ditemukan pada bagian tubuh yang terbuka ke arah luar seperti, rongga mulut, saluran pernapasan, intestin, genitourinari. Mereka

tidak ditemukan dalam darah dan sistem limfe dari tubuh;. Apabila mikroorganismenya ditemukan pada bagian ini, biasanya menandakan suatu tempat infeksi.

a. Faktor Virulensi Bakteri Patogen

Beberapa bakteri mengeluarkan bahan atau senyawa yang mendukung virulensinya, yang memiliki struktur khusus. Namun, pada beberapa mikroorganismenya, komponen yang membuat virulensi tidak jelas dan tidak diketahui. Beberapa faktor virulensi bakteri patogen yang sudah diketahui adalah sebagai berikut:

1. Faktor Virulensi yang Berperan dalam Kolonisasi

Dalam interaksi antara bakteri patogen Gram-negatif dengan organisme tingkat tinggi, struktur permukaan bakteri (fimbria, flagela, antigen kapsul, enzim, dan komponen membran luar) memainkan peranan penting yang sama fungsinya dengan faktor-faktor pada jaringan inang. Struktur permukaan penting dalam hal virulensi bakteri, terutama kemampuannya melekat kemudian pembentukan koloni sebagai tahap awal infeksi.

a) Pergerakan Bakteri

Adanya flagela pada permukaan bakteri patogen dan oportunistik dianggap dapat memudahkan kolonisasi dan penyebaran dari tempat awal. **Proteus** merupakan bakteri dimorfik. Ketika tumbuh dalam medium cair, sel bertingkah laku sebagai perenang, dan memiliki morfologi yang berbeda. Mereka bergerak, memiliki flagela peritrika yang berjumlah 6 sampai 10 flagela per sel. Bentuk sel batang, panjangnya antara 1.0 sampai 2.0 μm . Bakteri ini mempunyai kesamaan dalam beberapa aspek fisiologi dengan anggota lain dari famili Enterobacteriaceae. Ketika dipindahkan ke medium agar padat, *Proteus* bentuk batang mengalami morfogenesis menjadi sel berkerumun ('swarming') dan berkumpul di atas medium agar. Tipe pertumbuhan *Proteus* batang pada medium agar merupakan fenomena perkerumunan. Sifat ini tidak hanya dimiliki oleh spesies *Proteus* spp. tapi juga *Vibrio* spp., *Serratia* spp juga beberapa bakteri Gram-positif *Bacillus* spp dan *Clostridium* spp.

Pertumbuhan berkerumun dapat digambarkan secara sederhana sebagai perubahan dari batang pendek kepada nonseptat, multinukleat dengan "swarmer"

dengan panjang 20 sampai 80 μm , yang disertai oleh 50-500 kali lipat pertambahan jumlah flagela, tergantung pada ukuran individu sel. Flagela yang baru disintesis pada sel “swarmer” tersusun dari protein yang sama dengan sel “swimmer” yaitu flagelin 36,7 kDa. Perubahan morfologi dari “swimmer” ke “swarmer” bersamaan dengan beberapa perubahan ciri struktural dan biokimia.. Sebagai contoh jumlah nukleotida pada “swarmer” seimbang terhadap pertambahan panjang, dan pada “swarmer” dengan panjang 40 μm memiliki kurang lebih 20 kromosom. Pada sel “swarmer”, lipopolisakarida terutama dengan rantai samping O-antigen panjang, sedangkan pada batang yang pendek disintesis LPS rantai O panjang dan pendek. Bagaimanapun, potongan utama LPS tersusun dari bahan dengan berat-molekul rendah. Membran luar “swarmer” memperlihatkan fluiditas yang lebih tinggi dari “swimmer”. Juga berbeda pada tingkat beberapa protein dan ekspresi beberapa enzim seperti triptofanase, fenilalanin deaminase, dan urease, juga HpmA hemolisin.

b) Perlekatan Bakteri

1). Fimbria

Perlekatan bakteri terhadap permukaan epitel menjadi satu hal terpenting sebagai faktor virulensi. Proses ini memainkan peranan penting sebagai proses awal infeksi saluran urin. Kemampuan melekatnya suatu bakteri seringkali dihubungkan dengan adanya fimbria pada sel bakteri. Penelitian secara *in vitro* memperlihatkan bahwa fimbria mempertinggi perlekatan sel bakteri terhadap sel uroepitel tetapi menyebabkan patogen lebih rentan terhadap fagositosis. Bakteri dengan lebih banyak fimbria lebih mudah dicerna oleh sel polimorfonuclea selapis dibandingkan dengan jumlah fimbria sedikit.

Berdasarkan penelitian ultrastruktur, pada *Proteus* mempunyai dua tipe fimbria, yaitu: **pertama** fimbria tebal dengan diameter filamen mendekati 7 nm yang disebut fimbria tipe IV (“mannose resistant” /” *Proteus-like fimbriae*”; MR/P); **kedua** fimbria tipis dengan diameter filamen mendekati 4 nm yang disebut fimbria tipe III (“mannose resistant”/ “*Klebsiella-like fimbriae*”;MR/K), fimbria ini dihubungkan dengan kemampuannya untuk hemaglutinasi eritrosit.

2). Adhesin

Bakteri melakukan sejumlah mekanisme, sehingga mereka dapat menempel atau menembus jaringan inang. Bakteri melekat hanya kepada permukaan yang komplemen, dan perlekatan melibatkan suatu interaksi di antara struktur pada permukaan bakteri yang dikenal sebagai adhesin dan reseptor pada substrat. Biasanya, “ligan” ganda pada permukaan patogen tersedia untuk meningkatkan kekuatan dan spesifisitas perlekatan ketika “ligan” tersebut digunakan bersama-sama. Dengan target struktur yang mengandung matriks glikoprotein. Glikoprotein membran integral atau glikolipid adhesin merupakan protein yang digunakan dalam interaksi protein-karbohidrat atau protein-protein. Umumnya adhesin merupakan karbohidrat yang digunakan oleh karbohidrat yang sama, sebagaimana yang terjadi dalam sejumlah interaksi eukariot.

Adhesin secara normal dilihat pada permukaan luar sel atau keluar sel berupa embelan seperti fimbria. Bakteri dan sebagian besar substrat biologi dianggap sebagai muatan negatif. Penyusunan adhesin tersebut pada jarak tertentu dari sel bakteri membantu mengatasi serangan yang menolaknya dan memungkinkan kontak dengan reseptor pada permukaan substrat pada jarak tertentu dari bakteri.

Adanya suatu reseptor yang komplemen pada substrat tidak selalu sama dengan kemampuan suatu bakteri untuk kolonisasi pada jaringan tersebut. Sebagai contoh, pada bakteri *E. coli* yang menghasilkan adhesin spesifik-manosa, tidak berkolonisasi pada semua substrat yang mengandung manosa. Dari fakta ini dianggap bahwa proses perlekatan dapat melibatkan beberapa factor seperti orientasi yang mudah dicapai oleh adhesin bakteri dan reseptor jaringan inang. Terdapat korelasi positif di antara kemampuan sel jaringan inang untuk mengikat suatu bakteri patogen dan kerentanan inang terhadap patogen tersebut. Sebagai contoh *Bordetella pertussis* melekat dengan baik pada sel bersilia manusia tetapi tidak melekat pada sel yang sama dari spesies mammalia lain yang tidak menerima *B. pertussis*. Sebagai tambahan untuk spesifisitas infeksi, kerentanan suatu individu dalam suatu spesies dapat berikatan kepada pelekatan, dianggap diperantarai oleh adanya reseptor spesifik yang sering ada dalam bentuk antigen golongan darah. Perlekatan *E. coli* kepada sel epitel dari pasien dengan infeksi saluran urin yang berulang, dapat lima kali lebih besar dibandingkan dengan perlekatan kepada sel dari individu yang bebas-infeksi.

Dengan cara yang sama, *Streptococcus pneumoniae* diisolasi dari penderita

otitis media memperlihatkan kecenderungan yang lebih besar untuk melekat kepada sel nasofaring dari pada sel dari pasien penderita septisemia atau meningitis, dengan anggapan bahwa strain tersebut memperlihatkan tropisma jaringan. Beberapa adhesin yang dimiliki oleh bakteri patogen antara lain:

- 1) Adhesin sel uroepitel/"Uroepithelial Cell Adhesin" (UCA), merupakan suatu protein yang diisolasi dari isolat uropatogenik *Pseudomonas mirabilis* HU 1069. Adhesin yang ditemukan berpengaruh untuk penyerangan bakteri terhadap sel uroepitel. Gen *ucaA* terdiri dari 540 pb yang mengkode suatu polipeptida terdiri dari 180 asam amino, termasuk 22 asam amino pengenalan urutan peptida.
- 2) Adhesin FHA ("filamentous hemagglutinin Adhesin"). FHA *Bordetella pertussis* merupakan protein sekretori 220-kDa yang mengandung beberapa epitope dan dapat mengenali reseptor pada permukaan sel inang. Reseptor tersebut termasuk suatu domain pengikat-heparin ujung-N yang mengikat polisakarida mengandung sulfat, dan dilibatkan dalam hemaglutinasi, suatu domain lektin ujung-N yang mengikat asam sialat dan dilibatkan dalam hemaglutinasi., suatu domain lektin untuk sel bersilia, suatu domain yang mengandung urutan RGD (arginin-glisin-asparagin) yang mengikat CR3 integrin leukosit, dan dua daerah yang meniru daerah pengikatan pada faktor X kaskade koagulasi dan berikatan kepada CR3 leukosit. Dua daerah FHA juga memperlihatkan sekitar 30% urutan yang sama dengan keratin dan elastin.

c) Resistensi Bakteri Terhadap Komplemen

Sistem komplemen, pertama dikenal lebih dari 100 tahun yang lalu karena kemampuannya untuk menghambat bakteri Gram-negatif. Sistem ini memainkan peran penting dalam respon inang terhadap invasi dan infeksi. Aktivitas komplemen memiliki rentang aktivitas biologi yang luas termasuk "opsonisasi", pembunuhan langsung beberapa strain bakteri Gram-negatif, netralisasi virus berkapsul, pembuangan kompleks imun yang berbahaya, serta induksi dan modulasi respon peradangan. Pentingnya sistem komplemen sebagai komponen pertahanan menyeluruh dan luasnya distribusi sistem ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan kurangsempurnya komponen komplemen tertentu secara

individu.

Meskipun bakteri Gram-negatif dapat berperan sebagai aktivator efisien dari 'cascade' komplemen secara langsung atau sebagai akibat dari pengikatan antibodi pengaktif-komplemen terhadap permukaan sel, peptidoglikan berperan sebagai suatu barrier untuk penempelan dengan proses aktivitas terakhir 'late-acting', komponen komplemen pengganggu-membran. Sebagai akibatnya, aktivasi komplemen pada permukaan bakteri Gram-negatif disertakan bukan untuk membunuh secara langsung tapi untuk "opsonisasi". Sebaliknya, sejumlah besar bakteri gram-negatif rentan terhadap pembunuhan yang diperantarai komplemen, dan terpaparnya sel tersebut terhadap sumber komplemen, seperti plasma atau serum, menimbulkan suatu reduksi yang efisien dan cepat dalam kelangsungan hidup. Pembunuhan kadang-kadang disertai oleh lisis bakteri target karena terdapatnya enzim lisozim penghancur peptidoglikan, tetapi dapat didahului kematian sel pada kecepatan hampir maksimal dalam keadaan tidak adanya enzim tersebut. Aktivasi yang sesuai pada jalur komplemen klasik atau alternatif menimbulkan kerusakan populasi bakteri.

Perubahan beberapa komponen "late-acting" menyebabkan tidak terjadinya pembunuhan, dan pemusnahan oleh aktivitas zat antibakteri yang tergantung pada perakitan komplemen kompleks penempelan membran dari permukaan bakteri. Kompleks tersebut, juga dikenal sebagai kompleks C5b-9, dirakit dari komponen komplemen "late acting".

Beberapa strain bakteri Gram negatif dapat mengalami efek letal dari komplemen dan isolat dari tempat infeksi yang mengandung konsentrasi efektif protein komplemen fungsional, menjadi lebih resisten terhadap komplemen dibanding organisme non-invasif. Sebagai contoh, sebagian besar strain penyebab septisemia atau bakterimia adalah resisten komplemen. Namun, mekanisme pertahanan inang lainnya seperti fagositosis memainkan peran penting dalam menentukan nasib patogen potensial, dan hal ini sulit untuk menentukan kontribusi yang tepat dari mekanisme selama pemusatan respon terhadap serangan mikroba.

Mikroorganisme memiliki sejumlah strategi untuk mengelak dari penempelan komplemen; mekanisme tersebut termasuk kegagalan untuk mengaktifkan atau mengikat komponen komplemen, mendegradasi protein permukaan, dan mekanisme untuk melawan perakitan lesi C5b-9 fungsional pada permukaan sel. Bakteri Gram-

negatif secara pasti mendapat keuntungan dari suatu rentang mekanisme resistensi dan sangat mengandalkan pada tanda dari struktur permukaan sel yang mampu mengatur ekspresi dan pengikatan komplemen. Umumnya strain bakteri Gram-negatif yang kasar penghasil polisakarida tanpa rantai samping O-spesifik, sangat rentan terhadap pembunuhan yang diperantarai-C5b-9, sedangkan strain yang halus yang mensintesis liposakarida lengkap seringkali resisten komplemen. Polisakarida kapsul dan protein membran luar dalam keadaan tertentu meningkatkan resistensi terhadap komplemen.

Bakteri Gram-positif umumnya tidak rentan terhadap pembunuhan langsung oleh kompleks komplemen C5b-9. Lapisan peptidoglikan merupakan lapisan paling besar pada bakteri Gram-positif. Lapisan tebal ini berperan sebagai barrier impermeabel terhadap komponen jalur penempelan membran dan melindungi membran sitoplasma. Bagaimanapun, sistem komplemen memainkan peran yang kritis dalam mengendalikan infeksi Gram-positif karena kemampuannya untuk “opsonisasi” bakteri dan merupakan suatu isyarat untuk penghancuran oleh fagosit.

C. Enzim

1) Protease.

Protease merupakan enzim yang dikeluarkan oleh bakteri patogen untuk memecah antibody Immunoglobulin IgA atau IgG (memisahkan protein pembawa/fragmen Fab dengan fragmen Fc) sehingga fragmen Fc tidak dapat berikatan dengan antigen pada permukaan sel bakteri. Beberapa jenis protease antara lain: **Protease IgA dan IgG**. IgA dalam bentuk protein yang disekresikan (SIgA), merupakan dimer IgA yang digandeng bersama rantai J dan mengandung komponen yang disekresikan digunakan untuk transpor molekul antibodi. SIgA ini banyak terdapat dalam sekresi mukus. Fungsinya melindungi membran mukus dan melindungi jaringan dari bakteri dan produknya. SIgA resisten terhadap degradasi enzim proteolitik beberapa mikroorganisme; hanya sedikit mikroorganisme yang mensintesis enzim proteolitik ekstraseluler yang mampu mengurangi IgA.

Beberapa patogen seperti: *N. gonorrhoea*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, dan *Streptococcus pneumoniae*, yang berhubungan dengan penyakit permukaan mukosa, juga beberapa patogen periodontal mampu memproduksi enzim proteolitik. Produksi

enzim ini berhubungan dengan virulensi. Protease IgA bakteri dibedakan dari enzim proteolitik lain oleh sangat terbatasnya spesifisitas substrat, yang dapat memotong IgA1 pada Igs yang dihasilkan oleh manusia, simpanse, dan gorila. Protease IgA memotong rantai kuat isotype IgA1 pada suatu tempat spesifik dalam suatu segmen polipeptida 13 -asam amino kaya-prolin pada daerah tempatnya bergantung. Karena urutan ini tidak terdapat dalam IgA2, kelompok Ig ini resisten terhadap aksi protease IgA.

Sudah dilaporkan strain *Pseudomonas mirabilis* dari asal yang berbeda, juga strain *P. vulgaris* dan *P. penneri* menghasilkan protease IgA. Sekitar 50% strain *P. vulgaris* melakukan aktivitas ini. Bagaimanapun, frekuensi produksi protease IgA oleh strain yang memilikinya berbeda untuk biotipe 2 dan 3. Suatu protease *P. mirabilis* yang menghidrolisis IgA mieloma sudah dilaporkan.

Proteinase *Proteus* merupakan metalo-enzim yang serupa dalam beberapa hal terhadap metalo-proteinase *Pseudomonas aeruginosa* dan *Serratia marcescens*. pH optimum aksinya adalah 8, yang tidak mengejutkan karena situasi alkalin sekelilingnya dimana enzim bekerja secara in-vivo. Hal ini terlihat selama infeksi, strain *P. mirabilis* mensintesis urease, yang memecah urea yang berakibat menghasilkan kondisi alkalin optimal untuk aksi protease IgA dan IgG.

Pneumococcus menghasilkan “immunoglobulin-degrading extraselluler protease”. Protease ini mengurangi sekresi IgA (S-IgA), IgA, IgG, dan IgM, ditemukan pada sejumlah isolat dari pasien berpenyakit akut, tanpa keluhan. Dengan menghilangkan imunoglobulin, protease memainkan peranan penting untuk mempermudah kolonisasi pada permukaan mukosa.

2) Neuraminidase

Sejumlah mikroorganisme yang membentuk koloni pada saluran pernapasan menghasilkan enzim glikosidik neuraminidase. Enzim ini menyerang komponen glikoprotein dan glikolipid membran sel. Neuraminidase memotong terminal asam N-acetil neuraminik dari suatu gula yang berdekatan. Meskipun peran khusus enzim ini dalam penyakit tidak diperlihatkan namun kemampuan mikroorganisme untuk tumbuh pada nasofaring dan dalam sekresi lendir pada batang bronkia, membutuhkan kemampuan metabolisme khusus. Neuraminidase hanya satu dari beberapa faktor

yang mendukung serbuan organisme.

D. Faktor Virulensi Yang Merusak Inang

a. Komponen Seluler

1). Asam Teikoat

Suatu penentu antigen utama semua strain *Staphylococcus aureus* adalah asam teikoat ribitol grup-spesifik dinding sel. Penentu serologi polisakarida tersebut adalah N-asetilglukosamin. Dalam dinding sel, asam teikoat berhubungan dengan peptidoglikan pada suatu tempat yang taklarut dan membutuhkan enzim litik untuk pelepasannya. Asam teikoat ribitol tidak ditemukan pada *S. epidermidis* (yang mengandung asam teikoat gliserol).

Sebagian besar orang dewasa mempunyai reaksi hipersensitif kutanea dengan perantara asam teikoat, dan ditemukan presipitasi tingkat rendah dalam serumnya. Kenaikan tingkat antibodi asam teikoat yang disebabkan penyakit *Staphylococcus* saat ini, seperti endokarditis atau bakterimia karena keterlambatan pengobatan antibiotik.

Asam teikoat ekstraseluler mampu merespon penyelenggaraan yang cepat dari komponen komplemen pereaksi-awal sampai ke komplemen C5 dalam serum manusia. Aktivasi komplemen terjadi sebagai konsekuensi penyusunan kompleks imun di antara antigen dan antibodi IgG spesifik manusia. Dengan induksi abortif, reaksi penyelenggaraan-komplemen, asam teikoat melindungi *Staphylococcus* dari opsonisasi komplemen-dependent.

2) Asam Lipoteikoat (LTA)

Untuk suatu mikroorganisme yang menginfeksi inang, harus mampu melekat pada suatu tempat dari permukaan sel sebagai gerbang masuk. Bakteri patogen *Streptococcus pyogenes* memperlihatkan perlekatan kepada sel epitel yang diperantarai asam lipoteikoat yang terdapat pada dinding sel **Streptococcus** grup A. LTA merupakan suatu molekul amfipatik dan amfoterik. LTA sangat toksik untuk berbagai sel inang dan memiliki kemampuan aktivitas biologi berspektrum luas. LTA dapat diidentifikasi sebagai “ligan” kolonisasi *Streptococcus* yang membentuk kompleks jaringan-kerja dengan protein membran dan berikatan melalui gugus lipid kepada fibronektin sel epitel.

3). Kapsul Polisakarida

Pneumococcus merupakan salah satu contoh utama suatu bakteri patogen ekstraseluler, yang merusak jaringan inang hanya selama berada di luar sel fagosit. Mekanisme perlindungan terhadap fagositosis pada bakteri ini karena adanya kapsul yang berfungsi sebagai antifagosit. Beberapa aspek patogenesis dari infeksi *Pneumococcus* dapat menyebabkan sakit. Kapsul polisakarida berada dalam keadaan larut dalam cairan tubuh yang terinfeksi. Relatif tidak beracun, tetapi pada tahap tinggi dalam serum atau urin dapat dihubungkan dengan beberapa infeksi yang diikuti oleh bakteremia, dan suatu kecepatan kematian tinggi. Jumlah polisakarida bebas yang berlebihan dapat menetralkan antibodi antikapsul, membuat antibodi tidak dapat memasuki patogen.

Sudah lama dipercaya bahwa strain *Proteus* tidak menghasilkan tipe antigen kapsul, yang merupakan sifat dari beberapa bakteri Gram-negatif. Contoh *Klebsiella* spp. atau strain *E. coli* khusus. Struktur kapsul, juga bahan lendir atau glikokaliks (polimer sangat terhidrasi yang terdapat pada permukaan sel bakteri) menjadi faktor patogen yang potensial dari strain *Proteus*.

Kapsul polisakarida yang spesifik untuk spesies *Streptococcus pyogenes*, terdiri dari suatu polimer bercabang L-ramnosa dan N-asetil-D-glukosamin dengan rasio 2:1, rantai terakhir merupakan penentu antigenik. Polisakarida diikat oleh fosfat yang memiliki jembatan ke peptidoglikan, yang terdiri dari N-asetil-D-glukosamin, asam N-asetil-D-muramat, asam D-glutamat, L-lisin, dan D-(L-) alanin.

4). Protein A

Protein A merupakan suatu antigen khusus kelompok-spesifik *Staphylococcus aureus*. Sekitar 90% protein A ditemukan pada dinding sel berikatan kovalen dengan peptidoglikan. Selama pertumbuhan sel, protein A juga dilepaskan ke dalam medium biakan, yang terdiri dari sepertiga dari total protein A yang dihasilkan oleh bakteri tersebut.

Protein A terdiri dari suatu rantai polipeptida tunggal dengan berat molekul 42 kDa. Empat residu tirosin memenuhi bagian permukaan yang melakukan respon untuk aktivitas biologi. Keunikan protein A dipusatkan pada kemampuannya untuk

berinteraksi dengan IgG normal dari sebagian besar spesies mammalia. Dalam suatu spesies interaksi tersebut dapat memotong subgrup IgG tertentu. Tidak seperti reaksi antigen-antibodi, ikatan tidak melibatkan fragmen Fab tetapi bagian Fc dari immunoglobulin. Protein A terdiri dari lima daerah: empat domain sangat homolog, yang mengikat Fc, dan yang ke lima, domain C-terminal yang berikatan pada dinding sel dan tidak mengikat Fc.

Protein A menyebabkan sejumlah efek biologi, berupa kemotaktik, antikomplemen, antifagosit, meningkatkan reaksi hipersensitivitas dan merusak keping darah. Protein A merupakan mitogenik dan mampu mengaktifkan sel natural killer (NK) manusia. Meskipun terdapat hubungan di antara protein A dengan reaksi koagulase, tetapi tidak ada hubungan antara ada tidaknya protein A dan beberapa komponen patogenik.

5) Enzim

a. Asam amino deaminase

Asam amino deaminase merupakan enzim yang memotong gugus amin pada asam amino sehingga membentuk asam alfa keto untuk mengikat besi (III) bebas dari lingkungan atau dari inang untuk keperluan metabolismenya.

Sudah lama diketahui bahwa sebenarnya semua bakteri membutuhkan besi terlarut sebagai suatu senyawa nutrisi penting., hal ini sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan metabolisme, terutama untuk proses reaksi reduksi dan oksidasi.. Akibat defisiensi besi maka bakteri menghasilkan suatu agen “chelator”(pengikat besi), yang disebut siderophore, yang diekresikan ke sekelilingnya dan berfungsi untuk mengikat besi dan mengangkutnya ke dalam sel dengan menggunakan protein reseptor yang sesuai dan mekanisme transpor yang cocok. Sintesis siderophore di bawah kendali gen kromosomal atau plasmid.

Dalam semua bentuk hubungan inang-parasit (komensal dan konvensional dan patogen oportunistik), bakteri berkompetisi dengan inangnya dalam hal besi. Protein eukariot seperti transferrin dan laktoferrin, dengan afinitas besi tinggi, menyebabkan sel prokariotik kekurangan besi. Suatu produksi yang menghasilkan siderophore dapat menentukan nasib suatu invader. Dari gambaran tersebut , siderophore dapat dipertimbangkan sebagai satu faktor virulensi (kemampuan invasi).

Saat ini, sudah diidentifikasi, gen yang mengkode deaminase asam amino (51 kDa; 473 asam amino) dari suatu strain uropatogen *P. mirabilis*. Ekspresinya tidak diatur oleh tersedianya besi karena urutan nukleotida asam amino deaminase di atas tidak mengandung pengikat besi. Selanjutnya aktivitas asam amino deaminase tidak dipengaruhi oleh pemotongan besi pada *P. mirabilis*, juga pada *E. coli* pembawa asam amino deaminase dalam suatu plasmid. Juga ditemukan bahwa aktifitas deaminase asam amino berkurang dengan penambahan glukosa pada medium pertumbuhan bakteri, tetapi pengaruhnya tidak tetap dengan repressi katabolit.

b. Urease

Urea mewakili produk ekskresi nitrogen utama pada manusia dan sebagian besar hewan. Urease (“urea amidohidrolase”) menghidrolisis senyawa urea dan menghasilkan amonia serata CO₂, yang dapat meningkatkan pH urin. Aktivitas urease ditemukan pada lebih dari 200 spesies bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Enzim ini juga dimasukkan sebagai suatu faktor yang mendukung patogenisitas beberapa bakteri termasuk *Proteus*, *Providencia*, dan *Morganella*. Aktivitas urease bakteri ini digunakan untuk membedakannya dari anggota famili Enterobacteriaceae. Aktivitas urease pada *P. mirabilis* diperantarai plasmid yang berperan dalam menginduksi aktivitas enzim.

Dalam penelitian fraksinasi sel, diperlihatkan bahwa sebagian besar urease terdapat pada bagian larutan sitoplasma *P. mirabilis*. Hasil yang berlawanan diperoleh ketika menggunakan metode mikroskop elektron; ditemukannya urease *P. mirabilis* berhubungan dengan periplasma dan membran luar. Urease *P. mirabilis* dalam bentuk aslinya merupakan suatu protein 212-280 kDa.

Peranan urease pada infeksi sudah diteliti, enzim ini menjadi suatu faktor virulen yang berarti pada *P. mirabilis*. Secara in vitro pada kultur sel epitel tubuler proksimal renal manusia bahwa efek sitotoksiknya kurang penting jika dibandingkan dengan hemolysin HpmA. Penggunaan mutan urease-negatif *P. mirabilis* yang mengandung suatu sisipan mutasi dalam ureC memperlihatkan peran urease yang berarti pada infeksi saluran urin mencit. Fakta yang ditemukan bahwa mutan urease-negatif mempunyai 50% dosis infeksi (ID 50) lebih besar 1000 kali dibandingkan dengan strain induknya. Mutan ini hilang dari kandung kencing,

sedangkan strain urease-positif terdapat dalam kandung kencing dan ginjal dan menyebabkan beberapa lesi ginjal yang sangat berarti.

P. mirabilis dan *P. penneri* merupakan mikroorganisme utama yang terlibat dalam penyusunan batu dalam ginjal dan kandung kemih. Urease besar peranannya dalam fenomena ini. Diketahui bahwa hidrolisis urea akan meningkatkan pH, yang menghasilkan presipitasi / pengendapan komponen urin seperti Mg^{2+} dan Ca^{2+} , yang terlarut dalam pH netral atau sedikit asam dalam urin normal. Sebagai hasil efek tersebut, dibentuk batu “struvite” ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) atau “apatite carbonate” ($C_{10}[PO_4]_6.CO_3$), atau keduanya.. Fenomena ini tidak terjadi selama infeksi saluran urin oleh *E. coli* urease-negatif.

Urease juga dihasilkan oleh *Helicobacter pylori*. Bakteri ini sensitif terhadap asam dan terlihat menempati suatu lapisan dalam mukosa lambung. Bakteri ini sangat motil dan berhubungan sangat dekat dengan sel gastrik yang mensekresikan mukus. Juga terlihat memasuki mukosa gastrik dalam daerah “junktions interseluler”, dan menghasilkan sejumlah besar ion amonium dan CO_2 dari urea yang terdapat pada daerah tersebut. Adanya mikroorganisme pada permukaan, di antara enterosit, ruang antar bagian dalam, dan bagian dalam enterosit menyebabkan respon inflamatori termasuk leukosit PMN. Hilangnya mikrofilia pada daerah yang diserang parasit, terdapat pada beberapa pasien penderita gastritis akut.

c. Lipase

Staphylococcus menghasilkan beberapa enzim penghidrolisis lipid, secara keseluruhan yang disebut lipase. Lipase aktif pada sejumlah substrat, termasuk plasma, lemak, dan minyak yang berkumpul pada permukaan tubuh. Penggunaan bahan tersebut memiliki nilai kelangsungan hidup untuk bakteri dan menyebabkan aktivitas terbesar kolonisasi *Staphylococcus* terjadi dalam daerah kelenjar sebacea (minyak). Produksi lipase penting dalam invasi ke jaringan kutanea dan subkutanea yang sehat. Pada isolat pertama (dari manusia), terdapat hubungan antara produksi lipase secara invitro dan kemampuan untuk menghasilkan bisul. Penurunan virulensi *Staphylococcus* dari rumah sakit diamati selama 20-30 tahun. Penurunan tersebut diakibatkan menurunnya sejumlah enzim lipase yang disebabkan adanya profaga yang menyisip pada DNA bakteri sehingga produksi lipase dihentikan.

d. Enzim Ekstraseluler

Faktor virulensi dari beberapa mikroorganisme diketahui karena menghasilkan enzim ekstraseluler. Meskipun bukan enzim ekstraseluler tunggal yang membuktikan kemampuannya menjadi faktor yang bertanggung jawab untuk virulensi, tapi tidak diragukan bahwa sebagai enzim memainkan beberapa peran dalam proses patogenik diantaranya kemampuan bakteri patogen untuk memasuki jaringan. Beberapa jenis enzim ekstraseluler diantaranya: 1) Hialuronidase. Enzim ini dapat membantu patogen memasuki jaringan inang dengan menghidrolisis asam hialuronat, suatu senyawa esensial yang membantu mengikat sel hidup bersama-sama. Karena itu, enzim tersebut dihubungkan sebagai faktor pengurai. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, dan *Clostridium perfringens* menghasilkan hyaluronidase. 2) Lechitinase merupakan suatu enzim yang menghancurkan berbagai sel jaringan, khususnya sel darah merah, dengan menghidrolisis lipid membran. Sebagai contoh, virulensi dari *Clostridium perfringens* pada bagian ini, untuk menghasilkan lechitinase. 3) Collagenase, juga dihasilkan oleh *C. perfringens*, merusak kolagen, suatu serat jaringan pada otot, tulang, dan kartilago. Kolagen menyediakan mekanisme saringan dimana sel jaringan hidup berada. Tanpa kolagen menyebabkan jaringan lebih rentan terhadap masuknya suatu patogen.

Beberapa *Staphylococcus* virulen menghasilkan enzim yang disebut koagulase. Bertindak sebagai suatu bahan dalam plasma untuk memindahkan fibrinogen menjadi fibrin. Ini menyebabkan perpindahan fibrin ke sekitar sel bakteri, jadi melindunginya dari aksi sel fagosit inang.

6) Toksin

Beberapa mikroorganisme menghasilkan bahan beracun yang dikenal sebagai toksin. Kemampuan suatu mikroorganisme untuk menghasilkan suatu toksin sebagai bahan yang memiliki efek merusak pada sel dan jaringan inang, dan potensi toksin merupakan faktor penting dalam kemampuan mikroorganisme untuk menyebabkan penyakit. Toksin yang dihasilkan oleh mikroorganisme dapat berupa eksotoxin yaitu toksin yang dikeluarkan ke sekeliling medium; atau endotoksin, toksin yang berada dalam sel sebagai bagian dari sel.

1). Eksotoksin. Eksotoksin dikeluarkan dari sel mikroorganisme ke suatu medium biakan atau ke dalam jaringan inang. Medium yang diproses dengan tidak tepat dari

sayuran dapat dicemari *Clostridium botulinum*, sebagai contoh; makanan dari sayuran yang mengandung toksin botulinum menghasilkan makanan beracun yang disebut botulism. Dalam makanan beracun botulism, eksotoksin yang dimakan oleh suatu individu menyebabkan paralisis yang mempengaruhi sistem saraf manusia.; sehingga toksin tersebut dinamakan neurotoksin. Infeksi inang oleh bakteri, tidak perlu menjadikan suatu penyakit. Oleh karena itu, sebenarnya botulism bukan penyakit infeksi, tapi suatu toksemia yang disebabkan oleh suatu toksin bakteri yang dikeluarkan ke inang. *Corynebacterium diphtheriae* tumbuh pada tenggorokan manusia dan mengeluarkan eksotoksin, kemudian eksotoksin diserap ke dalam pembuluh darah dan menyebabkan penyakit diphtheria. Ketika patogen tetanus, *Clostridium tetani* dimasukkan ke dalam suatu luka, ia dapat tumbuh dan membentuk eksotoksin tetanus (suatu neurotoksin). Jadi tidak seperti botulism, tetanus dan diphtheria disebabkan oleh mikroorganisme yang menghasilkan toksin yang mengalami pertumbuhan dalam inang.

Eksotoksin merupakan protein, yang dapat dihasilkan oleh bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Efeknya pada jaringan manusia biasanya sangat spesifik. Sebagai contoh, toksin botulism dan tetanus merupakan neurotoksin. *Vibrio cholerae* mengeluarkan eksotoksin yang mengurangi retensi cairan oleh intestin, sehingga menyebabkan diarrhea. Jadi eksotoksin biasanya mempunyai afinitas untuk suatu jaringan khusus dimana dia dapat menyebabkan kerusakan. Eksotoksin kehilangan toksisitasnya jika dipanaskan atau diberi perlakuan secara kimia. Fenol, formaldehid, dan berbagai asam dapat merubah eksotoksin secara kimia sehingga kehilangan toksisitasnya yang disebut toksoid.

Toksin dan toksoid mampu menstimulasi pembentukan antitoksin, antibodi yang menetralkan toksisitas toksin dalam tubuh inang. Kemampuan ini penting dalam perlindungan kerentanan inang dari penyakit yang disebabkan toksin bakteri. Antitoksin mempunyai nilai komersil yang baik.

2). **Enterotoksin.** Enterotoksin merupakan eksotoksin yang beraksi dalam usus halus, umumnya menyebabkan pengeluaran cairan secara besar-besaran ke dalam lumen usus, menimbulkan symptom diare. Enterotoksin dihasilkan oleh bermacam bakteri termasuk organisme peracun-makanan *Staphylococcus aureus*, *Clostridium*

perfringens, dan *Bacillus cereus*, dan patogen usus *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella enteritidis*. Enterotoksin *E. coli* dikode oleh plasmid. Kemungkinan plasmid ini juga mengkode untuk sintesis antigen permukaan spesifik yang sangat dibutuhkan untuk penyerangan enteropatogenik *E. coli* kepada sel epitel internal.

Faktor virulensi utama dihasilkan oleh *Vibrio cholerae* merupakan enterotoksin ekstraseluler yang kuat yang berperan pada sel usus kecil. Enterotoksin tersebut merupakan toksin yang pertama kali ditemukan serupa dan berhubungan sangat dekat toksin pada *E. coli*, dalam struktur dan fungsinya.

Toksin Cholera (CT), atau “choleragen”, merupakan suatu molekul protein kompleks dengan berat molekul sekitar 84.000 Da. Disusun oleh dua subunit utama, subunit A yang melakukan respon untuk aktivitas biologi dan subunit B, yang melakukan respon pengikatan seluler toksin. Subunit A terdiri dari dua polipeptida yang diikat bersama oleh suatu ikatan disulfida tunggal. Aktifitas toksik ditempatkan pada A1, sedangkan A2 tersedia sebagai pengikat subunit B. Subunit B terdiri dari lima peptida identik dengan masing-masing berat molekul 11.500 Da. Subunit B berikatan sangat cepat dan irreversibel kepada molekul monosialogangliosid GM1 dari sel usus kecil. Subunit A selanjutnya terlepas dari subunit B dan menembus membran seluler. Aktifasi A1 terjadi dengan reduksi ikatan disulfida. A1 yang teraktifkan secara enzimatik, dengan mentransfer adenosin difosfat ribosa dari nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) menjadi protein pengikat-GTP (guanosin trifosfat) yang mengatur aktifitas adenylcyclase. Aksi tersebut menghambat mekanisme “turnoff” GTP dari aktivitas adenilsiklase dan meningkatkan aktivitas adenilsiklase. Peningkatan aktivitas adenilsiklase tersebut menyebabkan peningkatan level cAMP intraseluler (cyclic AMP) yang menyebabkan meningkatnya sekresi elektrolit ke dalam lumen usus. Hilangnya elektrolit layaknya peningkatan sekresi klorida tergantung-natrium dan mencegah penyerapan Na dan Cl melintasi membran oleh mekanisme kotranspor NaCl. Pembentukan sekresi merupakan suatu cairan isotonis dengan konsentrasi bikarbonat dua kali dari plasma normal dan Kalium 4-8 kali plasma normal. Pengeluaran cairan dapat mencapai 1 liter per jam, dan pengaruhnya dapat dilihat pada pasien penderita.

Enterotoksin *Staphylococcus* dikelompokkan secara serologik menjadi enam grup, yaitu: A, B, C, C2, D, dan E. Terdapatnya enterotoksin grup A sering

dihubungkan dengan keracunan makanan di Amerika Serikat. Pengendalian genetik enterotoksin *Staphylococcus* belum didefinisikan dengan jelas, akan tetapi dari hasil analisis DNA kromosom strain penghasil-enterotoksin memperlihatkan bahwa gen enterotoksin B (ent B) merupakan bagian dari suatu elemen dengan ciri tersendiri dan berukuran 26,8 kb. Hal ini kemungkinan gen ent B merupakan suatu bagian dari bakteriofaga atau suatu plasmid berukuran besar yang terintegrasi.

3). **Endotoxin.** Beberapa mikroorganisme, khususnya bakteri Gram-negatif, tidak mengeluarkan suatu toksin terlarut, tetapi membuat suatu endotoksin yang dibebaskan ketika sel mengalami pembelahan, lisis dan mati. Endotoksin dari bakteri Gram-negatif merupakan komponen struktural membran luar dari dinding sel bakteri Gram-negatif. Komponen ini merupakan polisakarida (lipid A). Endotoksin merupakan racun yang efektif pada tempat terikatnya (ketika menjadi bagian dari dinding sel yang utuh) dan ketika dilepaskan sebagai produk litik pada pembelahan sel. Dibandingkan dengan eksotoksin, endotoksin lebih stabil terhadap pemanasan, tidak membentuk toksoid dan kurang toksik. Endotoksin bertanggung jawab untuk beberapa gejala penyakit seperti demam dan “shock”.

4). **Hemolisin**

Hemolisin merupakan enzim ekstraseluler yang bersifat toksik. Toksin ini merupakan bahan yang menghancurkan sel darah merah dan melepaskan hemoglobin. Sebenarnya strain hemolitik bakteri patogen lebih virulen daripada beberapa spesies strain nonhemolitik. Hemolisin bakteri dari beberapa spesies yang berbeda dalam senyawa kimia alaminya dan cara aksinya. Beberapa hemolisin menghasilkan perubahan yang dapat dilihat pada lempeng agar-darah. Pada lempeng ini, koloni bakteri hemolitik tertentu, dikelilingi oleh suatu zona bening tanpa warna dimana sel darah merah sudah dihancurkan secara sempurna. Peristiwa ini disebut α -hemolisis. Tipe lain dari bakteri dapat mereduksi hemoglobin menjadi meta-hemoglobin, yang menghasilkan zona berwarna kehijauan di sekitar koloni. Ini disebut β -hemolisis. Reaksi hemolitik seringkali digunakan dalam laboratorium klinis untuk membantu mengidentifikasi suatu patogen; sebagai contoh, streptococci group A, suatu penyebab strep tenggorokan, menghasilkan (hemolisis pada lempeng agar-darah.

Sintesis hemolisin sitotoksik terdapat di antara bakteri Gram-positif dan

Gram-negatif. Penelitian mengenai aktivitas hemolitik dimulai pada abad ke-20. Dari hasil penelitian mengenai aktivitas hemolitik strain *Proteus mirabilis* dan *P. vulgaris*, ditemukan bahwa lebih dari 84 strain yang diisolasi dari pasien penderita UTI, mampu mendegradasi eritrosit, ditunjukkan sebagai pemberi warna hijau pada lempeng agar darah. Tidak satupun strain ini memperlihatkan aktivitas hemolitik ekstraseluler.

Hemolisin *Proteus* termasuk famili toksin pembentuk-pori. Penelitian tentang pembentukan pori oleh hemolisin HlyA *P. vulgaris* dan *M. morgani* dan memperlihatkan bahwa secara serupa dengan aksi sitolisin Hly *E. coli*. Bakteri tersebut membentuk ion-permeabel sementara, “channel water-felled” yang selektif terhadap kation pada pH netral. Diameter minimal saluran ini diperkirakan sampai 1 nm. Terutama pada hemolisin HlyA dari tiga spesies; *P. vulgaris*, *M. morgani*, dan *E. coli*., oligomer terhadap bentuk pori pada bilayer lipid membran.

d. Toksin Tetanus

Semua gejala pada tetanus menandakan secara ekstrim neurotoksin, tetanospasmin toksin, merupakan suatu toksin intraseluler yang dilepaskan melalui autolisis seluler. Struktur gen untuk toksin tersebut ditempatkan pada suatu plasmid 75 kb.

Toksin *Clostridium tetani* tersebut merupakan protein yang tidak tahan-panas yang dapat dinonaktifkan dengan pemanasan pada suhu 60°C selama 20 menit. Struktur primer dari molekul toksin sudah ditentukan dan terlihat nyata homolog dengan beberapa toksin *Clostridium botulinum*. Toksin yang disintesis oleh *C. tetani* sebagai rantai polipeptida yang terdiri dari tiga domain: A, B, dan C, masing-masing memiliki berat molekul sekitar 50 kDa. Pada pelepasan dari bakteri, toksin dipecah oleh protease untuk mendapatkan dua subunit: suatu rantai ringan, ditandai A, dan suatu rantai berat, ditandai BC yang diikat oleh suatu ikatan disulfida tunggal. Pemisahan, rantai berat dan rantai ringan adalah tidak toksik, jadi sesuai dengan pola aktivitas umum dari toksin dua rantai AB. Dengan analogi terhadap toksin tersebut, dianggap bahwa toksin tetanus diambil melalui endositosis diperantarai-reseptor dan pH rendah dalam endosom menyebabkan toksin menyisip ke dalam dua lapis lipid dan melintasi membran untuk bereaksi dengan sitosol. Toksisitas toksin tetanus

secara utuh dihubungkan dengan rantai ringan A. Pemurnian fragmen B dari rantai berat membentuk saluran pada membran lipid, sedangkan daerah pengikat-gangliosida ditempatkan pada domain fragmen C. Meskipun gangliosida terlihat sangat kuat berikatan dengan toksin tetanus, terdapat beberapa pertanyaan apakah gangliosida benar-benar mewakili reseptor jaringan. Dari beberapa penelitian diperkirakan bahwa toksin tetanus dapat berikatan kepada dan menggunakan sistem reseptor-uptake yang secara normal digunakan oleh hormon penstimulasi-tiroid. Toksin tetanus berikatan kepada reseptor membran dari sel tiroid dengan sifat yang serupa seperti terhadap pengikat tiotropin. Toksin tetanus merupakan salah satu dari sebagian besar senyawa beracun, toxisitasnya hanya dapat dibandingkan dengan toksin botulinum dan toksin disentri *Shigella*.

e. Verotoxin (“Shigalike Toksin”)

E. coli menghasilkan paling sedikit dua sitotoksin ‘human-derived’ dan satu ‘porcine-derived’, yang disebut verotoksin, karena efek sitotoksik irreversibel toksin tersebut pada kultur sel Vero, suatu galur sel yang dikembangkan dari sel ginjal monyet hijau Afrika. Verotoksin *E. coli* (VETC) dihubungkan dengan tiga sindrom manusia yaitu diare, kolitis hemoragik, dan sindrom uremik hemolitik (HUS). Karena kesamaan verotoksin terhadap shiga toxin, maka toksin tersebut juga disebut “shigalike toxin” (SLT). Dalam hal ini SLT-I dapat dipertukarkan dengan VT1, dan VT2 disebut SLT-II oleh peneliti lain. VT1 dan VT2 menghambat sintesis protein pada sel eukariot sama seperti “shiga toksin”, tetapi berbeda dalam reaktifitas imunologik dan aktivitas biologinya dalam hewan dan model kultur jaringan. VT1 hampir identik dengan shiga toksin, dalam struktur dan aksinya, tetapi berbeda berat molekulnya, dan dua toksin tersebut berbeda aktivitasnya dalam hewan percobaan. VT2 memiliki komponen biologik yang serupa dengan VT1 tetapi tidak ternetralisasi oleh antibodi shiga toksin. Dua verotoksin tersebut terbagi menjadi 58% homologi dalam urutan nukleotida pada gen pengkode gennya dan 56 % homologi dalam komposisi asam aminonya. VT2 berbeda dari VT1 dalam penempatan dan pola pemotongan DNANYa. Tingkat produksi toksin penting dalam perkembangan penyakit. VTEC tingkat tinggi menghasilkan sejumlah besar toksin dalam cairan supernatan kultur dan berikatan dengan kolitis hemoragik, diare, dan

HUS. Rendahnya VTEC penghasil-tingkat rendah tidak mudah dideteksi jumlah toksin dalam cairan supernatan dan tidak terlihat hubungannya dengan produksi penyakit. VTEC diinfeksi dengan satu atau bakteriofaga yang mengkode produksi VT1 atau VT2 atau keduanya. Meskipun sejumlah strain *E.coli* sudah terinfeksi dengan bakteriofaga tersebut selanjutnya menghasilkan verotoksin, kebanyakan isolat VTEC dalam wabah di Amerika Serikat dan Kanada tetap ditandai menjadi serotipe O157:H7.

f. Endotoxin-Lipid A Lipopolisakarda (LPS)

Dilihat dari aktivitas biologi, LPS merupakan endotoksin, yang diketahui merupakan faktor patogenik bakteri Gram-negatif, yang menyebabkan efek fisiopatologi spektrum luas seperti demam, hipotensi, koagulasi intravaskuler yang tersebar luas, dan “shock lethal”. Endotoksin dapat dilepaskan dari permukaan sel bakteri selama mengalami perbanyakan, lisis dan mati. LPS bebas merupakan molekul bioaktif dan dapat melewati pusat (komponen lipid A) pada berbagai tipe sel, yang terpenting adalah makrofaga dan monosit. Mekanisme aktivitas biologi LPS, sudah diketahui. LPS berikatan dengan protein pengikat-LPS pada darah; kompleks ini selanjutnya mengaktifkan reseptor CD14 pada makrofaga. LPS meningkatkan aktivitas sel makrofag untuk menghasilkan lipid aktif (prostaglandin, thromboxan A₂), radikal bebas oksigen (O₂⁻, H₂O₂, dan NO), dan perantara peptida (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, dan IL-10). Perantara ini bekerja secara terpisah atau bersama-sama, dan tergantung dari tingkat makroorganisme, mereka mendatangkan manfaat atau efek kerusakan (shock sindrom). Dengan kata lain LPS sebagai antigen permukaan bakteri yang dikenali oleh antibodi spesifik yang dihasilkan oleh sistem pertahanan inang. LPS dari bakteri patogen bentuk S memberi kontribusi terhadap kekebalan serangan kerja zat pembunuh bakteri dalam serum dan pembunuhan intraseluler oleh fagosit.

Lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin dinding sel *Bordetella pertussis* adalah tahan panas dan pada dasarnya serupa dengan endotoksin Enterobacteriaceae, kecuali berbeda dalam struktur makromolekul dan aktivitas pirogenik yang lebih rendah. LPS tersebut terdiri dari dua poliolisakarida yang berbeda, masing-masing diakhiri oleh suatu molekul asam 3-deoksi-2-oktulosonik. Terdapat dua fragmen

lipid yang berbeda, lipid A dan lipid X, dan mengandung glukosamin, asam lemak, fosfat teresterifikasi dalam ukuran yang sama. Lipid X, merupakan lipid minor, memiliki 2-metil, 3-hidroksidekanoat, dan asam tetradekanoik, yang tidak terdapat dalam lipid A. Lipid X terlihat mampu melakukan respon toksitas akut dari endotoxin tersebut. LPS tidak menginduksi penyusunan antibodi dengan aktifitas protektif.

Proteus merupakan suatu genus bersifat heterogen antigen karena perbedaan struktur dari rantai polisakarida O-spesifik dari LPS (antigen O), juga antigen H. Skema pengelompokan secara serologi dari Kauffman dan Perch memasukkan 49 perbedaan serogroup O. *P. mirabilis* dan *P. vulgaris* dan 19 perbedaan serogroup antigen H. Terdapatnya gambaran struktural dari antigen O *Proteus* merupakan adanya asam uronik kadang-kadang diganti oleh asam amino. Di samping tipe unsur utama gula yang tersebar luas di alam, seperti heksosa, heksoamin, dan asam uronik, juga mengandung gula 6-deoksiamino seperti L-fukosamin., L-quinovosamin, D-quinovoso-3 amin, dan D-fukoso-3-amin. Dari perbedaan unsur pokok non-gula, asam amino (L- dan D-alanin, L-serin, L-threonin, dan L-lysin) yang menempel pada group karboksil pada asam uronik. Pada antigen O *Proteus*, komponen asam tak umum lain seperti ether asam laktat-(S) dan (R)- dan (R)-hidroksibutiril, piruvat, dan kelompok fosfat juga ditemukan.

Tabel 12.1. Beberapa Penyakit yang disebabkan oleh Bakteri yang menghasilkan Eksotoksin

Penyakit	Spesies Bakteri	Aktivitas Toksin in vivo
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	Neurotoksin; paralisis otot
Kolera	<i>Vibrio cholerae</i>	Hilangnya cairan dari usus Kecil, muntah.
Keracunan makanan	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nausea, muntah, diare
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Paralysis saraf, rusak jantung
Disenteri basiler	<i>Shigella dysenteriae</i>	Gangguan neurologi, diare
Tetanus	<i>Clostridium tetani</i>	Neurotoksin, kontraksi otot Spamodik
Demam Scarlet	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ruam
Batuk Rejan	<i>Bordetella pertussis</i>	Batuk paroksimal; muntah.

Tabel 12.2. Beberapa Perbedaan Sifat Eksotoksin dan Endotoksin

Ciri-ciri	Eksotoksin	Endotoksin
Sumber	Dikeluarkan oleh bakteri Gram-positif dan Gram negatif tertentu	Dilepaskan dari dinding sel bakteri Gram-negatif yang hancur.
Bahan Kimia	Protein	Lipopolisakarida
Toleransi panas	Labil	Stabil
Imunologi	Mampu berubah menjadi toxoid	Tidak membentuk toxoid
Efek biologi	Khusus untuk tipe fungsi sel tertentu	Umumnya menyebabkan demam dan shock
Dosis letal	Dalam menit (toksisitas tinggi)	Lebih lama (toksisitas Rendah)

Tabel 12.3. Beberapa Enzim Ekstraseluler yang Mendukung Virulensi Bakteri

Enzim	Aksi	Contoh Bakteri Penghasil-enzim
Hyaluronidase	Hidrolisis asam hialuronat pada jaringan; faktor invasif	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> .
Coagulase	Membekukan plasma, Digunakan untuk identifikasi	<i>Staphylococcus aureus</i>
Lechitinase	Hidrolisis lipid membran	<i>Clostridium perfringens</i>
Collagenase	Hidrolisis kolagen pada Jaringan, faktor invasif	<i>Clostridium perfringens</i>
Leucocidin	Membunuh Leukosit	<i>Staphylococcus aureus</i>
Hemolysin	Lisis sel darah merah, Faktor invasif	<i>Staphylococcus</i> , <i>streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> .

E. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI RESISTENSI INANG

Setiap inang memiliki sistem pertahanan tubuh tersendiri untuk melawan suatu penyakit infeksi. Hal ini merupakan faktor yang mempengaruhi resistensi terhadap penyakit (kemampuan untuk mencegah penyakit) yang melekat pada setiap

inang dan pada lingkungan yang dimiliki inang. Mekanisme ini tidak melindungi secara langsung dari beberapa patogen khusus, jadi merupakan faktor resistensi nonspesifik. Beberapa faktor ini sulit untuk dinilai secara kuantitatif. Jika suatu inang mengembangkan mekanisme pertahanan dalam menanggapi suatu patogen spesifik, atau resistensi spesifik, inang memiliki imunitas yang menyerang patogen tersebut.

1. Faktor Resistensi Lingkungan

Inang melawan secara alami, dan tidak memiliki faktor nutrisi esensial yang dibutuhkan untuk pertumbuhan mikroorganisme, atau memiliki mekanisme pertahanan lain untuk melawan infeksi oleh suatu patogen. Faktor lingkungan tertentu dari inang manusia juga dapat memainkan suatu peranan dalam memberi kekebalan atau kerentanan terhadap infeksi. Hal ini termasuk tekanan fisik dan emosional pada inang, dan umur inang, kesehatan umum, keadaan nutrisi, sosial dan kondisi ekonomi, perlakuan terhadap sampah berbahaya, dan kesehatan seseorang. Faktor-faktor tersebut saling berhubungan sehingga setiap faktor sulit untuk dinilai dalam mendukung suatu proses penyakit. Sewaktu-waktu faktor kerentanan melampaui faktor resistensi, sulit seimbang antara kesehatan dan penyakit, sehingga penyakit berkembang.

Tekanan fisik dan emosi, seperti kekurangan tidur, kegelisahan, kelelahan, dan depresi membuat seseorang lebih mudah diserang penyakit. Dalam keadaan tertekan, akan terjadi peningkatan produksi epinephrin (adrenalin) disertai oleh perubahan tingkat hormon kortikoid adrenal; hal ini menekan fungsi beberapa kelompok sel pertahanan dan mengurangi luasnya daerah mekanisme pertahanan yang digunakan oleh tubuh. Sebagai contoh, pada orang yang mengalami perpanjangan kekurangan tidur mempengaruhi infeksi.

Umur inang juga memainkan peranan dalam kerentanan penyakit, dengan usia yang sangat muda dan sangat tua mempunyai risiko infeksi terbesar. Pada seorang anak kecil sistem imun belum berkembang atau berpengalaman, sementara pada orang yang lebih tua hal ini bukan lebih efisien. Jadi anak muda rentan terhadap “penyakit anak-anak”, seperti campak dan chicken pox. Usia tua rentan terhadap penyakit seperti pneumococcal pneumoniae.

Beberapa faktor lingkungan lain adalah kekurangan makanan dan perumahan yang di bawah standar sangat mendukung timbulnya penyakit. Sebagai contoh, suatu makanan yang mengandung sejumlah kebutuhan protein dan vitamin secara langsung berhubungan dengan perlindungan dari penyakit yang disebabkan patogen. Protein diet (terkandung dalam makanan) digunakan untuk kesehatan jaringan dan protein serum, sementara vitamin meningkatkan efisiensi metabolisme dan memelihara keutuhan permukaan membran dan kulit. Seseorang yang mengerjakan pekerjaan tertentu memiliki risiko lebih besar terhadap infeksi tertentu. Sebagai contoh, dokter gigi mempunyai risiko terinfeksi virus hepatitis B yang dibawa dalam udara saliva dan darah pasiennya.

2. Resistensi Individu, Ras dan Spesies

Resistensi pada spesies hewan atau tumbuhan berbeda terhadap berbagai infeksi. Sebagai contoh, *Yersinia pestis* dapat dibawa oleh tupai tanah, sebagai penyebab penyakit yang tidak nyata. Tetapi ketika bakteri dipindahkan oleh kutu dari tupai tanah ke manusia, ini menyebabkan penyakit yang mematikan yang disebut “plague”. Anjing tidak terinfeksi dengan campak, manusia tidak dikenai penyakit binatang. Alasan berbagai resistensi dari satu spesies terhadap yang lain biasanya tidak diketahui. Bagaimanapun, sifat fisiologi dan anatomi yang mendasari suatu spesies dapat menentukan apakah suatu mikroorganisme dapat bersifat patogen untuk spesies tersebut. Sebagai contoh, karena perbedaan pada suhu tubuh normal, beberapa penyakit dari mamalia tidak berpengaruh terhadap ikan atau reptil, dan sebaliknya. Binatang herbivora biasanya resisten terhadap penyakit enterik karnivora, kemampuan ini disebabkan herbivora memiliki lambung banyak, perbedaan flora mikroba intestin, dan getah/enzim pencernaan.

Penyakit kulit, dapat dialami manusia yang sangat rentan, sedangkan hewan seringkali kebal karena memiliki bulu dan kulit yang lebih tebal. Resistensi spesies merupakan rintangan dalam penelitian biomedis, karena lebih sulit untuk meneliti penyakit yang tidak dapat dikembangkan dalam laboratorium dengan menggunakan hewan sebagai model penyakit. Dua penyakit tersebut adalah sifilis dan kolera, yang tidak dimiliki oleh hewan untuk digunakan dalam percobaan laboratorium.

Dalam beberapa kasus, faktor genetik yang membuat ras manusia tertentu lebih rentan atau lebih kebal terhadap suatu infeksi tertentu. Sebagai contoh, resistensi terhadap infeksi malaria yang ditemukan terutama pada semua orang hitam Afrika. Hal ini ditandai dengan tidak adanya suatu komponen spesifik pada membran sel darah merahnya dimana parasit malaria *Plasmodium vivax* harus berikatan dalam tahap awal penyerbuan dan memperbanyak diri. Indian daratan Amerika Utara kehilangan dua per tiga populasinya oleh smallpox dan tuberculosis karena resistensinya terhadap penyakit ini sangat rendah. Mereka tidak dilindungi untuk penyakit ini sebelumnya, tidak seperti penduduk Eropa yang bertahan karena nenek moyangnya secara genetik lebih kebal, sebagai hasil dari seleksi yang diperoleh sebelumnya.

Beberapa orang kelihatan lebih atau kurang pengalaman terhadap beberapa infeksi dari yang lainnya, walaupun demikian mereka mempunyai latar belakang ras yang sama dan berkesempatan untuk mendapatkannya. Resistensi individual tersebut merupakan kemampuan untuk menggabungkan faktor resistensi spesifik dan nonspesifik yang diwarisi dari orang tuanya.

F. MEKANISME PERTAHANAN EKSTERNAL

Mekanisme pertahanan eksternal merupakan faktor lain dalam resistensi inang nonspesifik. Di sini bukan hanya faktor mekanik, tapi melibatkan barrier senyawa kimia. Barrier mekanik dihasilkan oleh kulit dan membran mukosa bersama dengan sekresi inang, biasanya dianggap sebagai “barisan depan” pertahanan tubuh yang melawan serbuan mikroorganisme.

1. Kulit dan Membran Mukosa

Kulit yang tidak pecah dan membran mukosa merupakan barrier mekanik yang efektif untuk kuman penyebab infeksi. Permukaan kulit juga merupakan penghambat untuk pertumbuhan sebagian besar mikroorganisme karena rendahnya kelembaban, rendahnya pH, dan adanya senyawa penghambat yang disekresikan. Akan tetapi, dalam hal ini beberapa mikroorganisme mungkin dapat memasuki kulit melewati folikel rambut, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan luka lecet. Serupa dengan kulit, membran mukosa terdiri dari lapisan epitel dan lapisan jaringan

penghubung yang mendasarinya. Lapisan tersebut merupakan jalur untuk memasuki saluran pencernaan, pernapasan, urin, dan reproduksi. Lapisan epitel dari membran mukosa mengeluarkan mukus, suatu cairan kental yang mencegah kekeringan saluran dan membantu mengeluarkan atau membersihkan beberapa mikroorganisme yang ada. Sekresi mukosa terkumpul dan menahan beberapa mikroorganisme sampai mereka dibersihkan atau kehilangan daya infeksi.

2. Sekresi Senyawa Kimia

Untuk membantu barrier mekanik seperti kulit dan membran mukosa, senyawa kimia yang dikeluarkan dan bertindak sebagai antimikroba merupakan suatu komponen penting dari pertahanan eksternal. Sebagai contoh, sekresi beberapa senyawa dari membran mukosa, termasuk enzim, yang dapat merusak efektivitas mikroba. Lebih khusus, lisozime merupakan suatu enzim yang ditemukan dalam sejumlah cairan tubuh dan sekresi seperti air mata; yang dapat memecah dinding sel dengan menghidrolisis peptidoglikan bakteri Gram-positif dan sebagian kecil bakteri Gram-negatif. Suatu senyawa berminyak yang disebut sebum dihasilkan oleh kelenjar sebacea kulit; yang mencegah kekeringan rambut dan menjadi rapuh serta membentuk suatu pelindung permukaan kulit. Sebum mengandung asam lemak takjenuh, yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme tertentu. Getah lambung dihasilkan oleh kelenjar lambung. Merupakan suatu campuran HCl, enzim, dan mukus. Keasaman yang tinggi pada getah lambung (pH 1,2 sampai 3) cukup untuk membunuh sebagian besar mikroorganisme. Keasaman dan kebasaaan yang ekstrim pada cairan tubuh memiliki efek merusak pada beberapa mikroorganisme dan mencegah patogen potensial yang dapat memasuki cairan tubuh. Sebagai contoh, keasaman yang tinggi pada vagina orang dewasa selama bertahun-tahun melindungi aktivitas permukaan membran ovarium dari serangan kolonisasi berbagai tipe mikroorganisme patogen.

Protein lain yang diketahui memiliki aktivitas antimikroba adalah laktoferin, suatu protein yang mengandung besi, oranye-merah ditemukan dalam susu juga pada sebagian besar sekresi permukaan mukosa manusia (termasuk mukus bronchial, saliva, kotoran hidung, air mata, empedu hati, getah pankreas, cairan semen dan urin). Juga suatu komponen penting dari granula sel fagosit. Serum transferin, juga

berwarna oranye-merah jika jenuh dengan besi. Protein ini mengikat atau menambatkan, besi yang tersedia di lingkungan, maka akan membatasi tersedianya nutrisi mineral esensial ini untuk serbuan mikroorganisme.

G. MEKANISME PERTAHANAN INTERNAL (RESISTENSI INANG NONSPESIFIK)

Ketika mikroorganisme menembus mekanisme pertahanan eksternal inang, mereka akan mendapat perlawanan dari mekanisme pertahanan internal. Komponen mekanisme pertahanan internal yang ada merupakan barrier yang kuat untuk infeksi. Hal ini termasuk mediator seluler dari sistem imun (“sel natural killer”/sel NK, dan sel fagosit) dan suatu faktor terlarut yang sangat beragam, yang bertindak sebagai perantara. Hal ini juga termasuk respon fisiologi kompleks yang mengawali inflamasi dan demam.

1. Inflamasi

Respon inflamasi atau peradangan merupakan reaksi vaskuler dan seluler terhadap adanya serbuan mikroorganisme, kerusakan, atau bahan iritan, seperti serpihan. Peradangan merupakan satu dari sebagian besar mekanisme pertahanan yang efektif pada hewan. Bukti dari respon peradangan dapat diamati selama reaksi tubuh terhadap suatu bahan sederhana seperti duri dalam daging. Sesudah beberapa jam daerah tersebut menjadi merah, selanjutnya membengkak dan menyakitkan. Daerah tersebut nampaknya lebih hangat dibandingkan jaringan di sekelilingnya. Memerah dan panas disebabkan oleh peningkatan aliran darah, pembuluh darah yang membawa darah ke daerah yang membesar (pembesarannya disebut vasodilatasi), saat darah mengalir dari daerah yang menyempit. Permeabilitas kapiler meningkat, menyebabkan pengaliran cairan dan sel darah ke dalam tempat tersebut; hal ini menyebabkan pembengkakan dan rasa sakit (disebabkan peningkatan tekanan). Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dipicu oleh senyawa kimia beracun (histamin) yang dilepas dari sel yang rusak pada tempat terjadinya kerusakan.

Jika penyebab peradangan disebabkan masuknya mikroorganisme, maka tindakan terpenting dalam respon peradangan adalah migrasi sel-sel fagosit dari kapiler ke tempat infeksi. Sel fagosit menelan dan merusak mikroba. Jadi respon

peradangan membawa sel-sel pemakan atau penghancur ke tempat infeksi.

Dalam membantu penghancuran dan pembersihan kuman perusak (seperti mikroorganisme) atau produknya, respon peradangan juga membatasi pengaruh kuman (atau produknya) dengan mengikatnya atau membuat pembatas di sekeliling jaringan. Hal ini kemungkinan karena pembekuan darah sekitar tempat infeksi mencegah penyebaran mikroorganisme atau bahan berbahaya yang dihasilkannya terhadap bagian tubuh yang lain. Sebagai konsekuensinya, suatu kumpulan nanah ditempatkan dalam suatu rongga sebagai akibat pemecahan jaringan tubuh, membentuk suatu abses. Nanah terdiri dari sel jaringan dan sel peradang yang mati, juga mikroorganisme yang hidup dan mati.

Sebagai tahap akhir peradangan adalah perbaikan jaringan, ketika semua kuman atau bahan berbahaya dibersihkan atau dinetralisir dari tempat kerusakan. Kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri bergantung pada bagian jaringan yang terlibat. Kulit, merupakan suatu jaringan yang relatif sederhana, mempunyai kapasitas yang tinggi untuk berregenerasi. Tapi jaringan saraf dalam otak, yang sangat spesifik dan kompleks, kelihatan tidak mengalami regenerasi.

2. Demam

Satu dari respon sistemik (respon tubuh secara menyeluruh) yang terpenting terhadap masuknya mikroorganisme adalah demam, suatu suhu tubuh tinggi yang tidak normal. Frekuensi terbanyak penyebab demam adalah infeksi oleh bakteri atau virus. Sebenarnya ini merupakan akibat produk yang dihasilkan oleh mikroba atau sel inang sebagai akibat infeksi. Selama demam, akan kehilangan selera makan; juga sakit kepala yang disebabkan melebarnya pembuluh darah otak. Peningkatan suhu disebabkan besarnya produksi panas hasil metabolisme. Juga peningkatan kecepatan metabolisme, yang bersamaan dengan penurunan pemasukan makanan, menyebabkan tingginya pengeluaran nitrogen dalam urin. Jika demam diperpanjang, akan kehilangan lemak tubuh dan otot.

Pada manusia, suhu tubuh harian adalah 37°C. Suhu tubuh yang tetap ini dikendalikan oleh suatu "termostat tubuh" pada bagian otak yang disebut hipotalamus; termostat ini secara normal menentukan suhu tubuh pada 37°C. Selama infeksi, senyawa tertentu mempengaruhi hipotalamus, merubah termostat pada suhu

yang lebih tinggi. Di antara senyawa penyebab demam tersebut adalah endotoksin dari bakteri Gram-negatif; sebagai contoh, seberat 2 ng per kilogram berat tubuh endotoksin dari *Salmonella typhi* (kuman penyebab demam tifoid) dapat menghasilkan suatu demam 43°C. Senyawa lain penyebab-demam adalah pyrogen endogen, dihasilkan oleh sel fagosit tubuh dan terdapat dalam eksudat peradangan dan plasma selama adanya penyakit. (Suatu pirogen merupakan beberapa senyawa penyebab demam). Demam terjadi sampai endotoksin atau pirogen endogen dihilangkan; pada saat tersebut termostat kembali ke 37°C. Respon imun tubuh terhadap suatu infeksi juga dapat menyebabkan demam. Sebagai tanda meredanya infeksi, mulai bekerja mekanisme penurunan panas seperti vasodilatasi dan pengeluaran keringat.

Demam sering dianggap hal yang bermanfaat untuk inang, karena meningkatkan aktivitas sel fagosit dan kecepatan terjadinya peradangan dan respon imun yang mempunyai efek antimikroba. Suhu tinggi yang dicapai selama demam dikatakan menghambat atau merusak mikroorganisme penyebab infeksi. Walaupun demikian, hanya bakteri penyebab infeksi, gonorrhoe dan syphilis, yang sebenarnya dibunuh oleh suhu demam. Pada sebagian besar kasus klinis, suhu tinggi yang dibutuhkan untuk membunuh mikroba jarang dicapai. Karena manusia menjadi kehilangan orientasi dan tidak rasional pada suhu 43,3°C, dan di atas suhu tersebut mereka biasanya menjadi coma. Kematian sering disebabkan karena suhu tubuh meningkat sampai 45°C atau suhu otak mencapai 40,5°C. Artinya, sangat kecil buktinya bahwa demam benar-benar dapat membunuh mikroorganisme.

3. Sel “Natural Killer”

Sel “natural killer” (“Natural killer cell”) merupakan limfosit berukuran besar dengan diameter 12 – 15 mm yang berfungsi membunuh sel yang tidak diinginkan seperti sel tumor, sel yang terinfeksi-virus. Limfosit merupakan tipe sel darah putih, tidak bersifat fagositik dan tidak memiliki penanda permukaan yang biasa menandai sel limfoid lain dalam sistem imun spesifik. Terdapat beberapa bukti bahwa sel NK berhubungan dengan pertahanan nonspesifik menyerang protozoa intraseluler dan parasit fungi. Aktivitas sel NK tidak spesifik dan berfungsinya tanpa stimulasi beberapa antigen spesifik.(didapatkan sebelumnya, imunisasi antigen terhadap sel

target).

Sel “natural killer” membunuh dengan cara berikatan dengan sel target dan melepaskan protease penghancur membran dan enzim fosfolipase. Bagaimanapun, hal ini tidak menjelaskan bagaimana sel NK mengenali targetnya. Kontak sel adalah penting; mikroskop elektron memperlihatkan gambaran sel NK mendorong dan melekat ke dalam sel target. Sel NK tersebut selanjutnya menghancurkan sel target dengan melepaskan protein yang mematikan yang melubangi membran sitoplasma sel target, sangat mirip dengan yang disebabkan oleh sistem komplemen. Biasanya setiap sel NK hanya mampu menghancurkan sedikit sel target. Bagaimanapun, pematangan sel NK dipercepat dan aktivitas membunuh ditingkatkan oleh interferon, suatu kelompok protein yang membantu melindungi tubuh dari infeksi virus. sel NK yang terpapar-interferon mampu menghancurkan banyak sel target. Beberapa efek manfaat interferon ditunjukkan pada pengobatan tumor.

Sel NK dianggap sangat penting karena peranannya dalam mengendalikan tumor. Dalam hal ini, sel NK mencari, mengenali, dan merusak sel tumor segera setelah bahkan sebelum kelihatan, sejumlah sel tumor cukup untuk menstimulasi respon imun spesifik. Dengan cara tersebut, sel NK tersedia sebagai “barisan pertama” untuk menyerang kanker.

4. Sel Fagosit

Kepentingan fagositosis adalah sebagai suatu mekanisme pertahanan umum untuk melindungi tubuh dari infeksi, yang pertama kali diperkenalkan oleh seorang ahli zoologi Rusia Elie Metchnikoff (1845-1916). Dia menyebut amoeboid manusia, sel pemakan partikel, fagosit (Yunani : phagein = makan dan kytos = sel). Fagositosis digambarkan sebagai suatu cara protozoa tertentu untuk menangkap makanan. Fagositosis juga berarti dimana sel dalam tubuh manusia melawan infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen. Sel manusia yang ikut serta dalam aktivitas tersebut juga dinamakan fagosit. Semuanya merupakan tipe sel darah putih (disebut leukosit) atau dihasilkan sel darah putih. Leukosit dikelompokkan menjadi dua tipe, granulosit dan agranulosit. Granulosit memiliki granula di dalam sitoplasmanya. Yang dibedakan menjadi tiga tipe berdasarkan pada reaksi pewarnaan granula, yaitu:

1. Neutrofil: granula berwarna biru-bercahaya dengan suatu pewarna campuran yang bersifat asam dan basa.
2. Eosinofil: granula berwarna merah dengan pewarna yang bersifat asam, eosin.
3. Basofil: granula berwarna biru gelap dengan pewarna yang bersifat basa, biru metilen.

Neutrofil juga disebut “polimorfonuklear” leukosit (PMN) dan sangat bersifat fagositik. PMN dapat meninggalkan darah dan memasuki jaringan yang terinfeksi, dimana mereka memakan benda asing. Basofil bukan sel fagosit. Mereka melepaskan senyawa seperti heparin, serotonin, dan histamin ke dalam darah, dan dipindahkan ke mast sel ketika mereka meninggalkan pembuluh darah dan memasuki jaringan. Heparin merupakan suatu antikoagulan darah, sedangkan histamin mampu menanggapi terjadinya alergi dan beberapa reaksi peradangan. Serotonin bertindak sebagai suatu ‘moderator’ sistem saraf. Eosinofil merupakan fagosit lemah dan dapat meninggalkan darah untuk masuk ke jaringan.

Sel darah putih yang termasuk agranulosit tanpa granula dalam sitoplasmanya. Dua macam agranulosit adalah limfosit dan monosit. Limfosit memainkan suatu peran kunci dalam respon imun spesifik dalam tubuh. Limfosit beredar dalam darah dan terdapat dalam jaringan limfoid (tonsil, nodus limf, limfa, thymus, sumsum tulang, appendix, dan Peyer’s patche usus halus). Monosit tidak terlalu bersifat fagositik, sampai mereka distimulasi oleh limfokin, tipe lain dari protein. Monosit berkembang menjadi fagosit aktif, atau makrofag (“big eaters”).

Dari pembahasan di atas jelas bahwa dua tipe utama fagosit adalah: neutrofil (PMN atau polimorf) dan makrofag. Berasal dari sumsum tulang; ketika infeksi terjadi, keduanya bermigrasi ke daerah yang terinfeksi. Sesudah PMN dari darah masuk ke jaringan, mereka bekerja untuk beberapa jam dan selanjutnya mati, akan digantikan oleh PMN penyerang berikutnya dengan jumlah yang sangat banyak yang berasal dari sum-sum tulang masuk ke dalam darah. Untuk beberapa saat, kira-kira setengah dari jumlah PMN melekat atau bergerak secara perlahan pada dinding kapiler dan vena kecil. Dalam peredaran, monosit membesar dan berkembang menjadi makrofag yang sangat fagositik, segera setelah meninggalkan darah pada tempat infeksi dan memasuki jaringan. Ketika makrofag meninggalkan darah dan memasuki daerah yang terinfeksi, mereka disebut makrofag jaringan. Makrofag

jaringan juga bermigrasi ke paru-paru, limfa dan tempat lain dimana mikroba ditemukan. Beberapa “fixed “ makrofag (disebut histiosit), memasuki jaringan dan organ tertentu dan menetap di sana. Fixed makrofage ditemukan pada hati (disebut sel Kupffer), paru-paru (makrofag alveolar), sistem saraf (sel mikroglia), jaringan bronchial, nodus limf (makrofag dendritik), limfa, rongga perut, dan sumsum tulang.

Makrofag bertahan hidup untuk beberapa minggu sesudah meninggalkan peredaran darah. Monosit dan makrofag merupakan jaringan-kerja fungsional sel yang secara umum disebut sistem fagosit mononuklear. Neutrofil dan makrofag tidak hanya melakukan fagositosis; mereka juga dilengkapi dengan suatu “gudang” senyawa antimikroba.

Dalam proses fagositosis, pertama membutuhkan perlekatan mikroorganisme terhadap sel fagosit. Kekuatan elektrostatis dilibatkan pada awal perlekatan. Kekuatan perlekatan dan penelanan dipermudah oleh senyawa serum yang disebut opsonin. Opsonin merupakan antibodi yang terdapat secara alami dan suatu komponen sistem komplemen. PMN memiliki reseptor spesifik pada permukaannya untuk antibodi tersebut juga untuk fragmen komplemen C3b. Opsonin pertama akan bersentuhan dengan permukaan mikroba, membuat bakteri lebih menarik untuk fagosit.

Setelah fagosit menyentuh suatu mikroorganisme pada permukaannya, melakukan penonjolan yang disebut pseudopodia yang mengelilingi mikroorganisme selama penelanan. Pseudopodia tersebut melebur dan membentuk suatu vakuola fagositik yang disebut fagosom yang mengandung mikroba. Fagosom selanjutnya memisahkan diri dan memasuki sitoplasma. Tahap selanjutnya bergantung pada aktivitas granula sitoplasma yang disebut lisosom, yang terdiri dari enzim pencernaan dan senyawa pembunuh mikroba. Lisosom bergerak menuju fagosom, melebur dengan membrannya, dan membentuk suatu vakuola pencernaan yang disebut fagolisosom. Lisosom melepaskan racunnya ke dalam fagolisosom, maka dimulai pencernaan dan pembunuhan mikroorganisme.

Dalam fagolisosom, pH menjadi sangat asam (3,5 – 4), membunuh beberapa bakteri. Enzim lisosom yang dipindahkan ke dalam vakuola pencernaan termasuk lisozim (yang menghidrolisis peptidoglikan pada dinding sel bakteri) dan berbagai enzim hidrolitik lain yang memecah komponen makromolekul mikroorganisme.

Lebih dari 60 enzim yang berbeda ditemukan dalam lisosom. Mekanisme pembunuh bakteri utama dihasilkan oleh “respiratory burst”. Pengaktifan sel fagosit meningkatkan konsumsi oksigen untuk mendukung peningkatan aktivitas metabolik fagositosis. Metabolit oksigen yang sangat toksik dihasilkan, termasuk oksigen tunggal, superoksida, H₂O₂, radikal OH, dan hipoklorit. Dalam fagosom sebagian besar mikroba dibunuh oleh enzim, pH rendah, atau metabolit oksigen dalam 10 – 30 menit, meskipun kerusakan yang sempurna membutuhkan beberapa jam.

Gabungan kekuatan enzim lisosom dan metabolit oksigen toksik biasanya cukup untuk menghancurkan semua mikroorganisme yang masuk. Bagaimanapun, mikroba berbeda dalam menanggapi aktivitas fagositik. Bakteri Gram-positif dengan cepat dihancurkan. Bakteri Gram-negatif lebih kebal karena dinding selnya relatif tahan untuk dicerna. Tapi beberapa bakteri, seperti *Mycobacterium tuberculosis* dan *Listeria monocytogenes*, juga beberapa fungi dan parasit, menjadi kebal terhadap tindakan fagositik, dan dapat memperbanyak diri dalam fagosit.

Proses perlekatan, penelanan, dan pencernaan mikroorganisme dalam makrofag secara umum serupa dengan pada PMN, meskipun terdapat beberapa perbedaan penting. Makrofag mempunyai kemampuan untuk merubah bentuk permukaannya (membentuk kerutan) dan berdiferensiasi. Makrofag juga mengeluarkan sekurang-surangnya 32 produk metabolisme yang berbeda, mulai dari lisosom sampai kolagenase, yang membantu pertahanan antimikroba. Mereka tidak bergerak dalam hal merespon senyawa kimia seperti pada PMN. Enzim lisosom dalam makrofag juga berbeda dari yang terdapat dalam PMN. Makrofag tidak memiliki protein kationik yang sama seperti ditemukan dalam granula polimorf; juga tidak menghasilkan metabolit oksigen yang sangat toksik. Perbedaan ini diperlihatkan dalam kemampuannya untuk mencerna mikroorganisme. Sebagai contoh, makrofag kurang efektif dibandingkan dengan PMN dalam membunuh ragi *Candida albicans* atau bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Walaupun demikian, makrofag diaktifkan oleh interferon (menjadi makrofag “marah”) yang dapat membunuh mikroorganisme tersebut.

5. Komplemen, Sitokin, Interferon, TNF.

Di samping mediator (perantara) seluler dari pertahanan internal tubuh,

terdapat mediator terlarut (komplemen, limfokine, dan interferon, dan TNF) yang mendukung pertahanan inang.

Serum dari hewan tingkat tinggi mengandung suatu kelompok kurang lebih 20 protein interaktif yang memiliki hubungan korelasi dengan komplemen, jadi pemberian nama tersebut karena aksi komplemen tersebut pada reaksi yang berperantara-antibodi tertentu. (Antibodi merupakan suatu protein serum globuler dihasilkan oleh sistem imun yang dapat bergabung secara spesifik dengan suatu senyawa yang disebut antigen). Komplemen memainkan peranan penting dalam resistensi melawan infeksi; hal ini merupakan prinsip mediator terlarut dari respon peradangan. Komponen masing-masing protein komplemen diidentifikasi dengan suatu sistem penomoran. Sekali diaktifkan oleh pemasukan mikroorganisme atau oleh pengikatan antibodi, komponen dari sistem komplemen ini bereaksi secara berurutan dalam suatu cara aliran atau seperti suatu barisan kartu domino yang berjatuhan. Beberapa protein komplemen bertindak sebagai enzim protease, memotong dan mengaktifkan protein selanjutnya yang berada dalam urutan. Tindakan lain pada sekeliling sel peradangan.

Tahap kunci dalam aktivasi sistem komplemen merupakan pemotongan komponen yang disebut C3 menjadi dua fragmen, C3a dan C3b. Pemotongan C3 dapat dimulai dengan dua cara yang berbeda, jalur klasik (classical pathway) dan jalur alternatif. Komponen C3a meningkatkan perubahan peradangan, sedangkan C3b berkumpul/menempel pada mikroorganisme, menyebabkan mikroorganisme tersebut terikat dengan reseptor untuk C3b pada makrofag fagositik dan neutrofil, dalam proses yang disebut opsonisasi. (Antibodi juga mengopsonisasi mikroorganisme, meningkatkan fagositosis, karena makrofag dan neutrofil juga mengekspresikan reseptor permukaan untuk antibodi). Perubahan tempat C3b pada sel atau permukaan mikroorganisme dapat menyebabkan fiksasi komplemen mengakibatkan lisis sel.

Jalur alternatif merupakan aktivasi nonspesifik dari aliran komplemen ketika kuantitas antibodi spesifik tidak cukup tersedia untuk mengaktifkan jalur klasik. Hal ini dipicu oleh polisakarida mikroorganisme dan endotoksin yang terkandung dalam membran sel bakteri Gram-negatif, protozoa, dan ragi. Dalam cairan tubuh ini terjadi lebih cepat dibandingkan pada permukaan sel dan tidak dibutuhkan adanya kompleks

antigen-antibodi atau unit pengenalan C1.

Akhirnya jalur klasik dan jalur alternatif menjadi suatu jalur yang membentuk unit serangan membran, yang membentuk kompleks litik. Kompleks litik membentuk suatu saluran melintasi membran sitoplasma sel. Saluran ini menyebabkan ion Kalium meninggalkan sel dan masuknya air serta ion Na; sel membesar dan hancur. Protein komplemen ikut serta dalam resistensi imun spesifik dan nonspesifik.

Terdapat tiga cara umum, dimana sistem komplemen merupakan pelindung : Pada tahap awal menstimulasi respon peradangan. Tahap pertengahan melepaskan senyawa yang menarik sel fagosit dan membuatnya sangat aktif. Sekali diaktifkan, sistem komplemen menghasilkan perakitan dari kompleks litik yang menyebabkan lisis suatu mikroorganisme yang masuk.

Sitokin merupakan mediator yang berfungsi mengatur (meningkatkan atau menurunkan) imunogenik, peradangan, dan perbaikan respon inang terhadap luka. Limfosit menghasilkan limfokin dan monosit atau makrofag menghasilkan monokin. Perbedaan sitokin dengan hormon terletak pada tempat dihasilkannya yaitu tidak melalui kelenjar yang terspesialisasi, Sitokin berperan pada sel yang dekat dengan tempat dihasilkannya, cukup jauh dari sel target, dan dalam keadaan normal tidak terdapat dalam serum. Sitokin dapat berupa peptida atau glikoprotein dengan berat molekul sekitar 6000 dan 60.000 Dalton. Limfokin merupakan protein terlarut yang dihasilkan dan dikeluarkan oleh limfosit T 'sensitized'/tersensitisasi / dibuat peka (atau sel T). Sel ini digambarkan sebagai 'sensitized' karena mereka menyusun suatu respon sebelumnya terhadap suatu antigen spesifik. Limfosit T 'sensitized' yang dihasilkan limfokin juga diketahui sebagai delayed hypersensitivity lymphocytes (DHLs) karena dari reaksi kulit mereka dihasilkan. Mereka juga disebut limfosit T helper, karena membantu sel lain untuk meningkatkan responnya terhadap antigen.

Limfokin memainkan suatu aktivitas biologis yang sangat beragam terhadap berbagai macam sel target. Kira-kira 100 aktifitas biologis yang berbeda dianggap berasal dari limfokin. Sebagai contoh, limfokin dapat menarik makrofag. Juga dapat menghambat migrasi, dan mengaktifkan makrofag dan meracuni sel asing atau sel terinfeksi-virus, dan mereka dapat diukur dengan melihat banyaknya sel yang rusak dan hancur dalam beberapa reaksi peradangan. Jadi berbagai macam sel dapat

dipengaruhi oleh limfokin, termasuk neutrofil, limfosit lain, sel endotelial rongga jantung dan pembuluh darah, dan fibroblas. Secara umum, limfokin dapat dianggap senyawa yang memberi tanda sel lain untuk meningkatkan atau mengurangi suatu aktivitas spesifik; mereka tersedia sebagai tanda komunikasi interseluler.

Meskipun limfosit dapat distimulasi oleh antigen spesifik untuk menghasilkan limfokin, produksi limfokin tidak spesifik. Sebagai contoh, mitogen (senyawa yang menyebabkan sel memasuki mitosis) seperti fitohemagglutinin (suatu glikoprotein yang diekstrak dari kacang merah) atau A “concanavalin” (suatu glikoprotein yang diekstrak dari biji nangka) dapat menstimulasi limfosit untuk menghasilkan limfokin.

Pengaruh limfokin yang sangat luas disebabkan oleh DHLs yang dianggap suatu jaringan-kerja limfokin kompleks. Satu dari peran utamanya disebut interleukin-2 (IL-2), karena bertindak sebagai sinyal di antara dua leukosit. Limfokin lain adalah interferon, yang membantu menghentikan infeksi virus tidak hanya memicu produksi protein antivirus dalam sel yang berdekatan tapi juga meningkatkan sitotoksik sel T. Makrofag juga menghasilkan limfokin yang mempengaruhi limfosit dan sel tubuh lain. Sebagai contoh, limfokin makrofag membantu menstimulasi DHLs untuk menghasilkan interleukin-2 dan beberapa sel tubuh untuk membuat berbagai enzim proteolitik, limfokin demikian disebut interleukin-1 (IL-1). Interleukin-1 juga diketahui sebagai pyrogen endogen, sejak dia mampu menanggapi perubahan dari pusat hipotalamus menghasilkan demam selama infeksi. Oleh karena itu, jelas bahwa keseluruhan efek limfokin adalah meningkatkan aktivitas mekanisme perlindungan nonspesifik melawan infeksi.

Sampai saat ini sudah diketahui bermacam limfokin, antara lain:

- a) Interleukin 1 (IL-1): dihasilkan oleh makrofag dan mempengaruhi suatu kesatuan sel yang banyak. Menyebabkan peningkatan produksi sel sumsum tulang, menyebabkan makrofag menghasilkan sitokin lain, menyebabkan sel T menghasilkan limfokin, proliferasi sel B, meningkatkan kecepatan metabolik PMN. Pada jaringan nonlimfoid dapat mempengaruhi adiposit, kondrosit, sel epitel, osteoklas, sel otak, sel sinovial, sel otot polos, hepatosit, sel adrenal, dan fibroblas.
- b) IL-2 : dihasilkan oleh sel T dan leukosit granuler besar. Mengaktifkan sel T dan

sel NK dan menyebabkan proliferasi sel B.

- c) IL-3 : dihasilkan oleh sel T dan membantu awal pertumbuhan sel hematopoietik.
- d) IL-4 : dihasilkan oleh sel T helper dan merupakan suatu faktor pertumbuhan untuk sel T dan sel B. Membantu pertumbuhan sel mast. Mempengaruhi pergantian rantai H epsilon pada IgE.
- e) IL-5 : dihasilkan oleh sel T helper. Menstimulasi sel B dan eosinofil dan membantu pergantian untuk IgA.
- f) IL-6 : dihasilkan oleh fibroblas dan sel lain. Mempengaruhi sel B.
- g) IL-7 : dihasilkan oleh sel stroma dan merupakan faktor pertumbuhan limfositik untuk sel pre-B dan pre-T
- h) IL-8 : dihasilkan oleh makrofag. Merupakan bahan kemotaktik untuk neutrofil dan sel T.

G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) : dihasilkan oleh monosit dan membangkitkan neutrofil.

M-CSF (macrophage colony stimulating factor) : dihasilkan oleh monosit dan membangkitkan makrofag.

Interferon. Pada tahun 1957 Alick Isaacs dan Jean Lindenmann dari National Institute for Medical Research di London, menemukan suatu senyawa yang menarik dalam cairan supernatan dari kultur sel yang terinfeksi virus. Senyawa ini disebut interferon, melindungi sel lain dari infeksi dengan virus yang sama maupun yang tidak berhubungan. Interferon sebenarnya hanya senyawa alami dengan dengan perbedaan kemampuan untuk menghambat replikasi virus intraseluler.

Interferon merupakan protein berukuran kecil yang dihasilkan oleh sel eukariot dalam respon terhadap infeksi virus atau RNA rantai-ganda asing (virus atau sintetik). Sel terinfeksi menghasilkan interferon dalam beberapa jam, bahkan beberapa hari. Interferon dikeluarkan dan digunakan oleh sel lain. ketika sel tersebut terinfeksi virus, interferon menyebabkan sel menghasilkan molekul yang mencegah replikasi virus yang menginfeksi.

Interferon bertindak pada suatu sel yang tidak terinfeksi dengan cara berikatan pada reseptor permukaan sel, menyebabkan sel mensintesis protein lain yang tinggal dalam sel dan melindunginya dari infeksi semua virus. Efek keseluruhan adalah menghambat transkripsi gen virus dengan mendegradasi mRNA.

Dengan cara tersebut, siklus replikasi virus diganggu, dan infeksi dihentikan atau prosesnya diperlambat sampai respon imun spesifik cukup untuk menghilangkan virus yang menginfeksi. Secara khusus, interferon pertama menyebabkan produksi suatu molekul yang disebut sintetase 2.5-oligoadenilat. Jika suatu sel dapat berinteraksi dengan interferon, dan menghasilkan sintetase 2.5-oligoadenilat, kemudian terinfeksi dengan virus, virus mengaktifkan enzim untuk menghasilkan oligoriboadenilat terikat-2.5. Adanya senyawa ini menyebabkan pengaktifan suatu senyawa yang ada, molekul tidak aktif yang disebut L ribonuklease yang mendegradasi mRNA.

Interferon tidak memiliki spesifisitas virus karena tidak langsung bereaksi dengan virion tapi menginduksi tempat antivirus umum dalam sel inang. Sebaliknya, interferon yang ditemukan menjadi spesies-spesifik dalam hal, spesies dari sel yang menghasilkannya; dengan kata lain, interferon sedikit atau tidak menginduksi resistensi pada sel dari spesies lain. Jadi interferon manusia sangat efektif melindungi sel manusia dan kurang melindungi sel ayam atau mencit, dan sebaliknya.

Interferon kelihatannya menjadi senyawa antivirus kemoterapeutik yang ideal untuk digunakan pada manusia, sejak dihasilkan secara alami oleh sel manusia, hanya memiliki sedikit efek samping, dan aktif menyerang virus dalam spektrum luas. Meskipun pemurnian interferon adalah stabil pada pH rendah dan cukup tahan panas, tapi relatif tidak stabil pada pH fisiologis cairan jaringan. Interferon juga dikeluarkan oleh sel hanya beberapa menit dan sangat sulit untuk dimurnikan.

Interferon juga mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik alami sel NK, sehingga membuatnya memiliki peranan dalam pengawasan immunologis melawan keganasan penyakit. Bagaimanapun, peran perlindungan utama interferon adalah melawan infeksi virus, karena interferon dihasilkan secara lokal dan lebih cepat dari pada antibodi spesifik.

H. ANTIBIOTIKA

Pengobatan akibat infeksi mikroorganisme patogen pada dewasa ini sering digunakan zat-zat kemoterapi, yaitu merupakan zat-zat yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan suatu mikroorganisme tetapi dalam kadar yang sedikit

atau tidak toksis terhadap jaringan. Zat-zat kemoterapi ini mempunyai struktur kimiawi yang beranekaragam seluruhnya dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu:

1. Senyawa yang relatif sederhana yang diperoleh dari sintesis di laboratorium, misalnya: sulfonamida, isoniazid, PAS, trimetoprim dll.
2. Antibiotika yang merupakan senyawa yang dihasilkan suatu mikroorganisme dan aktif terhadap mikroorganisme lainnya. Sebagian besara dibuat oleh kelompok mikroorganisme Actinomycetes tanah dan fungi.

Zat-zat antibakteri dikelompokkan menjadia 2 kelompok berdasarkan daya kerjanya terhadap bakteri, yaitu:

1. Obat-obatan bakteristatik, yaitu obat-obatan yang dalam konsentrasi dapat diterima oleh tubuh, hanya dpat menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, misalnya kloramfenikol, sulfonamida, tetrasiklin dll.
2. Obat-obatan bakterisida, yaitu obat-obatan yang dapat membunuh mikroorganisme patogen karena daya kerjanya yang cepat mematikan mikroorganisme patogen, misalnya: penisilin, sefalosporin, aminoglikosida, fusidin, asam nalidiksate dll. Obat-obat bakterisida merupakan obat-obatan terapeutik yang lebih efektif daripada obat-obatan bakteristatik.

Berdasarkan cara kerjanya daya kerja obat-obatan antimikroba dapat dilihat dari dua aspek, yaitu:

- a. Identifikasi sasaran (target) obat tersebut, meliputi empat tempat yang menjadi sasarannya, yaitu:
 1. Hambatan sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri, misalnya penisilin, sefalosporin, sikloserin, vankomisin, ristosetin dan basitrasin.
 2. Mengganggu permeabilitas membran sel bakteri, misalnya triosidin, gramisidin, polimiksin, dan antibiotika anti jamur.
 3. Menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosida dan tetrasiklin. Zat-zat tersebut mengikat dan menghambat fungsi ribosom 30 S.
 4. Menghambat sintesis asam nukleat, misalnya rifampisin, menghambat sintesis RNA pesuruh (messenger RNA) dengan daya kerjanya terhadap polimerase RNA, sedangkan asam nalidiksate menghambat replikasi DNA.
- b. Berdasarkan mekanisme kerjanya secara umum ada 3 mekanisme kerja antibiotika, yaitu:

1. Persaingan dengan substrat alamiah terhadap tempat kerja enzim, misalnya:
 - a. daya kerja sulfonamida yang menyaingi penggunaan asam para-amino benzoat (PABA)
 - b. Daya kerja asam para-amino benzoat dengan asam para-aminosalisilat (PAS).
2. Gabungan dengan enzim pada suatu tempat yang cukup dekat dengan tempat kerjanya suatu enzim, sehingga mengganggu fungsi enzimatisnya, misalnya: vankomisin, ristosetin dan basitrasin.
3. Gabungan dengan unsur-unsur struktural non-enzimatik, misalnya obat yang menghambat sintesis protein dan obat-obatan yang daya kerjanya merusak membran sel bakteri patogen.
Beberapa antibiotika yang banyak dipergunakan untuk membunuh./menghambat infeksi mikroorganisme patogen diantaranya adalah:
 1. Antibiotika yang terutama yang terbatas aktif terhadap bakteri Gram positif, misalnya penisilin (G, dan F), metilisin, kloksasilin, eritromisin, novobiosin, vankomisin, basitrasin dan fusidin.
 2. Antibiotika yang bekerja terhadap bakteri Gram negatif, misalnya polimiksin, aminoglikosida.
 3. Antibiotika yang bekerja terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, misalnya tetrasiklin, kloramfenikol, ampisilin, sefalosporin.
 4. Antibiotika yang bekerja terhadap jamur, misalnya greseofulvin, nistatin, amfoterisin B.

H. PENGUKURAN KEPEKAAN DAYA ANTIMIKROBA

Penggunaan antibiotika di laboratorium dapat dipergunakan sebagai zat untuk membuat medium selektif, misalnya penisilin dipakai untuk mematikan *Haemophilus influenzae*, neomisin dipergunakan pada medium Willis dan Hob untuk isolasi bakteri anaerob *Clostridium*. Disamping itu dapat dipergunakan untuk mencegah kontaminasi mikroorganisme patogen pada biakan jaringan pada isolasi virus, misalnya penisilin, streptomisin, nistatin dll.

Untuk menguji kepekaan daya kerja antimikroba di laboratorium sering digunakan beberapa metode yaitu:

1. Uji difusi agar (“diffusion agar”)

Metode ini dengan membiarkan antibiotika berdifusi kedalam medium agar padat. Kadar obat tertinggi tercapai pada daerah didekat tempat pemberian obat dan makin jauh makin berkurang kepekaanya.

Ada beberapa cara uji difusi, yang paling mudah dan sederhana ialah dengan menggunakan cakram kertas saring yang direndam dalam antibiotika. Cakram tersebut bergaris tengah 6 mm diisi dengan konsentrasi antibiotika yang diinginkan, lalu dikeringkan dalam keadaan dingin. Inokulasi bakteri dilakukan dengan menyebarkannya dengan kapas usap (“swab”) pada permukaan medium agar padat. Setelah dikeringkan pada suhu 30°C selama setengah jam, diatas permukaan medium diletakkan cakram antibiotika dengan menggunakan penjepit steril. Sesudah diinkubasi selama 12 jam pada suhu 30°C, terlihat zona penghambatan di sekeliling cakram antibiotika. Lebarnya zona hambatan menunjukkan derajat kepekaan bakteri patogen terhadap antibiotika yang bersangkutan.

2. Uji pengenceran

Metode ini cukup rumit untuk suatu pemeriksaan rutin. Meskipun demikian metode ini dipergunakan jika dosis terapi perlu ditentukan dengan tepat, misalnya pada pengobatan endokarditis dan untuk untuk menemukan sejumlah bakteri patogen yang resisten dengan pertumbuhan yang lambat, misalnya bakteri Tuberculosis. Pada uji pengenceran dilakukan dengan membuat serangkaian pengenceran obat lalu diinokulasi biakan bakteri patogen yang akan diperiksa. Metode ini bisa dikerjakan dengan cara pengenceran tabung atau dengan cara pengenceran agar.

RANGKUMAN

Ruang lingkup mikrobiologi kesehatan berhubungan dengan kajian karakteristik mikroorganisme patogen yang menginfeksi tubuh, meliputi sifat umum bakteri patogen, mekanisme penetrasi, mekanisme infeksi serta tingkat infeksi pada tubuh inang. Kenakeragaman mikroorganisme patogen memiliki cara yang spesifik dalam menginfeksi tubuh inangnya.

Kemampuan beberapa bakteri patogen dalam infeksi juga ditentukan kelengkapan dari bakteri tersebut misalnya ada tidaknya fimbria, kapsul, pergerakan

dsb. Disamping itu beberapa bakteri patogen dapat menginfeksi tubuh inang dengan menghasilkan toksin tertentu baik berupa eksotoksin maupun endotoksin.. Selanjutnya ada bakteri patogen yang memiliki kelengkapan enzim yang dapat berperan sebagai toksin baik enzim ekstraseluler maupun intraseluler yang dapat meningkatkan derajat virulensi bakteri tersebut.

Upaya-upaya untuk mencegah dan mengobati infeksi bakteri patogen dilakukan dengan beberapa cara diantaranya dengan penggunaan obat-obatan kemoterapi, misalnya dengan menggunakan antibiotika. Daya kerja setiap antibiotika memiliki target yang berbeda-beda terhadap bakteri patogen, antara lain menghambat sintesis dinding sel, sintesis asam nukleat, sintesis protein, dsb.

PERTANYAAN DAN TUGAS

1. Jelaskan ruang lingkup mikrobiologi kesehatan dan bagaimana peran mikroorganisme dalam bidang kesehatan ?
2. Jelaskan syarat suatu bakteri patogen dapat menginfeksi tubuh inang !
3. Jelaskan mengapa setiap bakteri patogen memiliki tingkat patogenisitas dan virulensi yang berbeda dalam menginfeksi inang ?
4. Jelaskan mekanisme pertahanan tubuh secara internal dan eksternal dari infeksi bakteri patogen !
5. Jelaskan mengapa setiap antibiotika memiliki kemampuan yang berbeda-beda dan hanya dapat diberikan pada suatu infeksi bakteri patogen tertentu !

ISTILAH PENTING:

- patogen
- virulensi
- antibiotika
- zat kemoterapeutik
- oportunistik
- infeksi
- patogenisitas
- interferon
- interleukin
- fagositosis
- sel "natural killer"