

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit infeksi merupakan masalah kesehatan utama yang terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia. Penyakit infeksi tersebut menyebabkan kematian terbesar. Infeksi dapat terjadi di tempat umum, seperti di rumah sakit. Infeksi yang terjadi di rumah sakit disebut infeksi nosokomial. Infeksi nosokomial sendiri merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri di rumah sakit. Menurut Guntur (2007) penyebab infeksi nosokomial terbesar di rumah sakit Dr. Moewardi Fakultas Kedokteran UNS tahun 2003 adalah *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri oportunistik yang menyebabkan infeksi pada manusia. Infeksi yang ditimbulkan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* antara lain infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernapasan, peradangan pada kulit (*dermatitis*), bakterimia, infeksi saluran pencernaan dan infeksi luka bakar (Hauser *et al.*, 2005). Kemampuan *Pseudomonas aeruginosa* menyerang jaringan tergantung pada produksi enzim-enzim dan toksin-toksin yang merusak barrier tubuh dan sel-sel inang. Endotoksin bakteri ini seperti yang dihasilkan bakteri gram negatif lain yang menyebabkan nekrosis jaringan dan dapat mematikan pada hewan bila diinfeksi dalam bentuk isolat murni (Mayasari, 2005).

Seluruh penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme akan menimbulkan respon imun pada inang, baik respon imun spesifik maupun respon

imun non-spesifik. Respon imun yang terjadi mencakup beberapa mekanisme pertahanan yang berbeda untuk melawan patogen. Menurut D'Elcios *et al.* (2011), garis pertahanan pertama dilindungi oleh imunitas alami, meliputi fagosit, *T cell receptor* (TCR), sel T $\gamma\delta+$, sel *Natural Killer* (NK), sel mast, neutrofil, dan eosinofil, serta sitokin sebagai komponen tambahan antara lain interferon (IFN), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-18 dan faktor nekrosis tumor (TNF)- α .

Respon imun alamiah atau non-spesifik terhadap bakteri ekstraseluler melalui mekanisme fagositosis oleh neutrofil, monosit serta makrofag. Resistensi bakteri terhadap fagositosis dan penghancuran dalam makrofag menunjukkan virulensi bakteri. Aktivasi komplemen tanpa adanya antibodi juga memegang peranan penting dalam eliminasi bakteri ekstraseluler. Lipopolisakarida (LPS) dalam dinding bakteri gram negatif dapat mengaktivasi komplemen jalur alternatif tanpa adanya antibodi (Munasir, 2001).

Respon imun spesifik dari bakteri ekstraseluler melibatkan respon humoral dan seluler. Lipopolisakarida merupakan komponen yang paling imunogenik dari dinding sel atau kapsul mikroorganisme serta merupakan antigen yang melibatkan *thymus independent*. Antigen ini dapat langsung merangsang sel limfosit B yang menghasilkan imunoglobulin (Ig)M spesifik yang kuat. Selain itu, produksi IgG juga dirangsang melalui mekanisme perangsangan *isotype switching* oleh sitokin (Munasir, 2001).

Menurut D'Elcios (2011), bakteri ekstraseluler akan difagositosis dan dipresentasikan oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). *Antigen presenting cell* akan mengaktivasi sel *Th naive* dan memproduksi IL-23 serta IL-1. Sel *Th naive* akan

terdiferensiasi menjadi sel Th17 yang dapat mensekresikan IL-17, IL-22, dan IL-21 yang akan mengeliminasi bakteri ekstraseluler.

Pseudomonas aeruginosa dapat resisten terhadap beberapa golongan antibiotik (*silver sulfadiazine*, *gentamicin*, golongan *penicillin*, *cephalosporin*, *carbapenems*, aminoglikosida, *fluroquinolon* dan *polimyxins*) atau *Multi-Drug Resistant Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) (Japoni *et al.*, 2009). Karena adanya resistensi antibiotik tersebut, maka diperlukan alternatif lain untuk mengatasi infeksi *P. aeruginosa* selain pemberian antibiotik. Infeksi *P. aeruginosa* terjadi akibat rendahnya imunitas inang, sehingga untuk meningkatkan imunitas tersebut digunakan immunomodulator. Peningkatan imunitas inang inilah yang mampu mengeliminasi *P. aeruginosa*.

Menurut Baratawidjaja (2006), immunomodulator adalah bahan yang dapat mengembalikan fungsi respon imun yang terganggu dari berbagai komponen sistem imun (*imunorestorasi*), memperbaiki dan memperkuat respon imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem imun (*imunostimulant*) atau menekan respon imun yang fungsinya berlebihan (*imunosupresi*) (Nurhayati, 2001). Immunomodulator pada infeksi *P. aeruginosa* pada akhirnya akan menstimuli respon imun dengan cara merangsang produksi antibodi, aktivasi dan proliferasi sel T dan makrofag, dan aktivasi sel NK yang berfungsi sebagai sel yang dapat melisis sel yang terinfeksi dengan daya sitoksisitas dan membunuh bakteri di dalamnya.

Salah satu immunomodulator yang digunakan adalah senyawa polisakarida krestin (PSK) yang berasal dari ekstrak jamur *Coriolus versicolor*. Wahyuningsih

dkk. (2010) menyatakan bahwa PSK dapat meningkatkan jumlah sel imunokompeten, dapat memulihkan serta menguatkan fungsi respon imun non-spesifik. Bahan aktif dari PSK adalah β -glukan yang melimpah pada dinding sel jamur. β -Glukan merupakan suatu polisakarida dari unit-unit glukosa yang dihubungkan oleh ikatan β -glikosidik.

Senyawa aktif β -glukan berhubungan dengan reseptor utama sistem imun yaitu *dectin-1*, *toll like receptor-2/6* (TLR-2/6) dan *complement receptor* (CR3). Sel imun target β -glukan meliputi makrofag, neutrofil, monosit, sel NK dan sel dendritik. Sebagai konsekuensinya, respons imun spesifik dan non-spesifik dapat dimodulasi β -glukan dan berperan dalam opsonin dan non-opsonin fagositosis (Chi-Fung *et al.*, 2009). Polisakarida krestin memiliki banyak aktivitas fisiologis meliputi imunopotensiasi dengan menginduksi sel makrofag dan limfosit T, menginduksi produk sel seperti (IL-6), interferon dan imunoglobulin-G (Chui dan Chisti, 2003). Selain itu, β -glukan meningkatkan produksi dari sitokin penting yaitu interleukin-2 (IL-2) yang menstimulasi diferensiasi dari sel B (Vetvicka *et al.*, 2002).

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, β -glukan akan mengaktifasi sel fagosit. Penghitungan jumlah fagosit aktif inilah untuk mengetahui pengaruh β -glukan terhadap aktivitas fagositosis. β -glukan juga berperan dalam opsonisasi antigen. Menurut Rifa'i (2009) opsonisasi merupakan penyelubungan partikel (antigen) dengan protein untuk memfasilitasi proses fagositosis. Opsonisasi antigen tersebut yang menentukan jumlah bakteri yang difagositosis dalam fagosit

aktif. Penghitungan jumlah bakteri yang difagositosis digunakan untuk mengetahui pengaruh β -glukan terhadap kapasitas fagositosis.

Produksi sitokin dari β -glukan yang dapat menstimulasi diferensiasi sel B akan meningkatkan antibodi. Peningkatan antibodi dapat dilihat dengan cara mengukur titer antibodi pada serum sampel. Menurut Handojo (2003) titer adalah nilai kebalikan dari pengenceran serum secara progresif. Jadi, pengukuran titer antibodi ini bertujuan untuk melihat sampai pengenceran berapakah antibodi dapat mendeteksi adanya suatu antigen.

Pemberian PSK sebelum terpapar oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dapat berfungsi sebagai pencegahan (preventif) yaitu meningkatkan respon imun pada inang saat terpapar bakteri patogen dan dapat diatasi dengan diberikannya kembali PSK sebagai pengobatan (kuratif) sehingga mendorong peningkatan respon imun seperti aktivasi fagosit ataupun pembentukan antibodi. Pemberian PSK setelah paparan *Pseudomonas aeruginosa* dapat digunakan untuk meningkatkan sel-sel imun yang sedang mengeliminasi bakteri tersebut. Hal ini didukung oleh pernyataan Pietro (2003) bahwa β -glukan lebih efektif untuk pencegahan dan pengobatan terhadap penyakit. Menurut Akramienê *et al.* (2007), β -glukan juga dapat menimbulkan banyak efek anti-infeksi terhadap berbagai mikroorganisme. Selain itu, menurut LeBlanc (2006), menyatakan bahwa β -glukan dapat digunakan sebagai pengobatan untuk meningkatkan migrasi neutrofil pada daerah inflamasi dan meningkatkan pula antimikroba pada tikus yang terkena inflamasi akut.

Penelitian ditujukan untuk mengetahui waktu pemberian polisakarida krestin yang paling efektif untuk meningkatkan kemampuan fagositosis dan titer antibodi. Hewan coba yang terpapar *Pseudomonas aeruginosa* akan diberikan polisakarida krestin dengan waktu pemberian yang berbeda (sebelum terpapar, sesudah terpapar, ataupun keduanya). Waktu pemberian PSK yang paling efektif dilihat dari peningkatan kemampuan fagositosis dan titer antibodi sebagai respon imun inang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap kemampuan fagositosis yang meliputi aktivitas dan kapasitas fagositosis sebagai respon akibat paparan *Pseudomonas aeruginosa* pada *Mus musculus*?
2. Apakah ada pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap titer antibodi sebagai respon akibat paparan *Pseudomonas aeruginosa* pada *Mus musculus*?

1.3 Asumsi Penelitian

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* memiliki lipopolisakarida yang dapat dikenali oleh reseptor di fagosit. Fagosit tersebut akan memfagositosis bakteri *P. aeruginosa* dan akan mempresentasikannya pada sel T CD4+ melalui MHC kelas

II. Sel T CD4⁺ ini sebagai sel *T helper* untuk menstimulasi diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang akan membentuk antibodi.

Polisakarida krestin memiliki banyak aktivitas fisiologis meliputi imunopotensiasi dengan menginduksi sel makrofag, neutrofil, dan monosit. Bahan aktif dari polisakarida krestin adalah β -glukan yang melimpah pada dinding sel jamur. Senyawa aktif β -glukan berhubungan dengan reseptor utama sistem imun yaitu *dectin-1*, *toll like receptor-2/6* (TLR-2/6) dan *complement receptor* (CR3). Sel imun target β -glukan adalah makrofag, neutrofil, dan monosit. Respon imun spesifik dan non-spesifik dapat dimodulasi β -glukan dan berperan dalam opsonin dan non-opsonin fagositosis sehingga dapat mengeliminasi agen infeksi. Selain itu, senyawa β -glukan mampu mengaktifkan sel T CD4⁺ melalui MHC kelas II jalur endotik. Sel T CD4⁺ berfungsi sebagai sel *T helper* untuk merangsang diferensiasi sel B menjadi sel plasma dan membentuk antibodi. Adanya β -glukan ini akan meningkatkan kemampuan fagositosis dan antibodi sehingga dapat mengeliminasi *Pseudomonas aeruginosa* dalam tubuh inang. Berdasarkan uraian tersebut dapat diasumsikan bahwa dengan pemberian polisakarida krestin dapat mempengaruhi kemampuan fagositosis dan titer antibodi pada *Mus musculus*.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis kerja

1. Jika pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan waktu pemberian yang berbeda dapat meningkatkan respon imun non-

spesifik, maka PSK berpengaruh terhadap kemampuan fagositosis akibat paparan *Pseudomonas aeruginosa* pada *Mus musculus*.

2. Jika pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan waktu pemberian yang berbeda dapat meningkatkan pembentukan antibodi, maka PSK akan berpengaruh terhadap titer antibodi akibat paparan *Pseudomonas aeruginosa* pada *Mus musculus*.

1.4.1 Hipotesis statistik

H0(1): Pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* dengan waktu pemberian yang berbeda tidak berpengaruh terhadap aktivitas fagositosis sebagai respon akibat paparan *P. aeruginosa* pada *Mus musculus*

H1(1): Pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* dengan waktu pemberian yang berbeda berpengaruh terhadap aktivitas fagositosis sebagai respon akibat paparan *P. aeruginosa* pada *Mus musculus*

H0(2): Pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* dengan waktu pemberian yang berbeda tidak berpengaruh terhadap kapasitas sebagai respon akibat paparan *P. aeruginosa* pada *Mus musculus*.

H1(2): Pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* dengan waktu pemberian yang berbeda berpengaruh terhadap kapasitas sebagai respon akibat paparan *P. aeruginosa* pada *Mus musculus*

1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* terhadap kemampuan fagositosis (aktivitas dan kapasitas) sebagai respon akibat paparan *P. aeruginosa* pada *Mus musculus*.
2. Mengetahui pengaruh waktu pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* terhadap titer antibodi sebagai respon akibat paparan *P. aeruginosa* pada *Mus musculus*.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat teoritis

Manfaat dari hasil penelitian ini secara teoritis diharapkan dapat memberikan informasi akan kandungan polisakarida krestin dari ekstrak *C. versicolor* yang berpotensi sebagai sebagai imunomodulator untuk infeksi yang disebabkan oleh *P. aeruginosa*.

1.6.2 Manfaat praktis

Manfaat dari hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai upaya untuk mengurangi angka terjadinya infeksi secara umum yang disebabkan infeksi dari *P. aeruginosa*.