

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. UMBI BIDARA UPAS

1. Klasifikasi umbi bidara upas

Dalam dunia tumbuhan kedudukan tanaman umbi bidara upas dapat dilihat pada sistematika sebagai berikut.

- Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)
- Subkingdom : *Tracheobionta* (Berpembuluh)
- Superdivisio : *Spermatophyta* (Menghasilkan Biji)
- Kelas : *Magnoliopsida* (Berkeping Dua)
- Sub-kelas : *Asteridae*
- Ordo : *Solanales*
- Familia : *Convolvulaceae* (Suku Kangkung)
- Genus : *Merremia*
- Spesies : *Merremia mammosa* (*Lour*) Hall.f.
- Sinonim : *Battata mammosa* Rumph
Convolvulus mammosa Hall
Ipomoea mammosa Chois
- Nama/dagang : Bidara upas
- Nama daerah : Blanar, widoro upas (Jawa); hailale (Malaku/Ambon); bidara upas (Sumatera).⁷



Gambar 2.1. Umbi Bidara Upas

2. Kandungan Kimia dan Manfaat Tanaman

Kandungan Kimia : Dalam umbi bidara upas terkandung senyawa damar, resin, pati, zat pahit (alkaloid, tanin, dan flavonoid). Flavonoid memiliki bermacam-macam efek, antara lain sebagai imunostimulan. Getah segar mengandung zat *oxydase* (Anonim, 2005). Dalam pengobatan tradisional, *Merremia mammosa* sering digunakan terapi pengobatan kanker. Kandungan zat oksidase pada getah segar *Merremia mammosa* juga diduga memiliki peran dalam pengobatan kanker alternatif. Dapat mengobati demam, batuk, serak, difteri, radang tenggorok, radang paru; radang usus buntu, tifoid, sembelit, muntah darah, kencing manis, keracunan, gigitan ular, kusta, syphilis (Luns).⁹

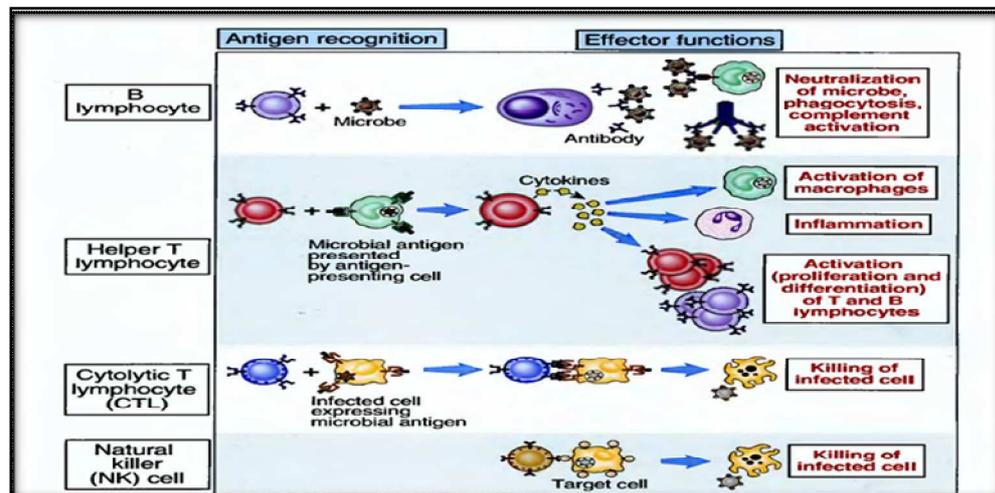
B. LIMFOSIT

Limfosit T berasal dari sum-sum tulang tetapi sel T bermigrasi dan matur di timus. Setelah maturasi, kedua limfosit tersebut masuk kedalam aliran darah bermigrasi ke organ limfoid perifer seperti limpa, nodus limfatikus dan jaringan limfoid mukosal. Di dalam organ limfoid perifer, sel khusus seperti sel dendritik mempresentasikan antigen pada limfosit. Sel T naif yang berjumpa dengan antigen akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor spesifik antigen. Saat pengenalan terhadap antigen spesifik, limfosit yang berada dalam fase G₀ siklus sel berhenti bermigrasi, membesar dan masuk fase G₁. Kromatin di dalam nukleusnya menjadi kurang padat, nukleolus terlihat, volume nukleus dan sitoplasma meningkat dan RNA serta protein baru di sintesis. Dalam beberapa jam, sel telah lengkap berdiferensiasi dan dikenal sebagai limfoblas. Limfoblas selanjutnya mulai membelah, sehingga satu limfosit naif menghasilkan klon sekitar 1000 sel anak dengan spesifitas yang identik dan kemudian berdiferensiasi menjadi sel efektor.¹⁴

Limfosit juga mengekspresikan reseptor baru yang memungkinkan mereka merespon sitokin dari sel lain, yang merupakan sinyal proliferasi. Limfosit juga mulai mensekresi sitokin sendiri.¹⁵ Sel T efektor mampu menghancurkan sel terinfeksi atau mengaktifasi sel-sel lain dari sistem imun. Setelah limfosit naif di aktivasi, memerlukan 4 sampai 5 hari sebelum ekspansi klonal dan limfosit telah berdiferensiasi menjadi sel efektor. Limfosit ini dapat membentuk sel memori yang dapat memberikan respon

yang efektif terhadap infeksi sekunder dari antigen yang sama.¹⁴

Perkembangan sel limfosit seperti terlihat pada gambar 1.⁴



Gambar 2.2. Klasifikasi limfosit
Diambil dari Abbas AK, Lichmant AH⁴

Sel T diperlukan untuk ekspresi penuh imunitas *Salmonella typhimurium* pada infeksi *Salmonella typhimurium* primer pada mencit model, pembersihan bakteri tersebut dari jaringan memerlukan sel-sel T CD4⁺ fungsional dan perkembangan imunitas sel T tipe Th I. Sel-sel T CD4⁺ berfungsi penting dalam membantu aktivasi dan diferensiasi sel B. Fungsi sel T CD4⁺ ini selain membantu sel B untuk memproduksi antibodi, juga membantu pembentukan sel T CD8⁺ spesifik *Salmonella typhimurium* dan pengaturan pembentukan granuloma untuk membatasi perkembangan bakteri. Sel T CD8⁺ sitotoksik dapat melisis sel terinfeksi dan dapat memproduksi sitokin yang dibutuhkan untuk aktivasi fagosit.¹⁹

Sel-sel T CD4⁺ naif ketika distimulasi memproduksi IL-2 sebagai limfokin utamanya. Pada saat awal, sel-sel ini berkembang menjadi sel-sel

yang memproduksi IFN- γ TNF- β dan IL-2 atau IL-4. IL-2 dibutuhkan oleh sel-sel naïf untuk berkembang menjadi sel-sel seperti Th I atau Th 2 tetapi tidak menentukan diferensiasinya. Jika IL-4 juga muncul selama awal periode, sel-sel T CD4⁺ yang dihasilkan memproduksi IL-4 saat restimulasi. Perkembangan sel-sel yang memproduksi IFN- γ dihambat oleh IL-4. Dengan tidak munculnya IL-4 awal untuk memproduksi IFN- γ terjadi, tetapi ini ditandai dengan peningkatan IL-12 pada beberapa sistem *in vitro*, IFN- γ beraksi bersama-sama dengan IL-12 untuk meningkatkan produksinya. Anti IFN- γ menghambat awal untuk produksi IFN- γ *in vivo*. Limfokin juga menggunakan regulator silang atau efek inhibitor ini berkurang dengan kehadiran IL-12. IFN- γ sama menghambat awal produksi IL-4. Faktor-faktor lain yang berperan penting dalam menentukan fenotik limfokin yang diproduksi yaitu dosis antigen, tipe APC dan ekspresi molekul asesoris dan hormon.²⁰

Infeksi *Salmonella typhimurium* tidak hanya mempengaruhi sel-sel imun natural selama infeksi awal. Reduksi sel T limpa selama infeksi *Salmonella typhimurium* primer dapat disebabkan oleh kematian sel atau rekrutmen ke sirkulasi dan perifer. Induksi pelepasan sel T limpa ke perifer sebagai hasil inflamasi ditempat lain juga berkontribusi pada hilangnya sel T selama infeksi primer. Akan tetapi, sel-sel T limpa diaktivasi pada akhir infeksi *Salmonella typhimurium* dan sel T yang memproduksi IFN- γ meningkat 5 hari setelah infeksi primer. Respon sel T CD4⁺ yang spesifik *Salmonella* mulai terdeteksi 7 hari setelah infeksi, meskipun genetik dari

respon adaptif mungkin bervariasi pada strain *Salmonella typhimurium* yang dijumpai. Antibodi dan sel-sel T keduanya dibutuhkan untuk memanggil imunitas terhadap *Salmonella typhimurium* virulen dan diyakini bahwa kemampuan untuk menimbulkan opsonisasi antibodi dalam respon CMI adalah penting untuk proteksi yang optimal terhadap bakteri tersebut.³⁰

Infeksi *Salmonella typhimurium* menginduksi sel T CD4⁺ dan CD8⁺, dan sel T CD4⁺ ternyata penting terutama untuk proteksi melawan *Salmonella typhimurium*. Pengenalan antigen oleh TCR menginduksi aktivasi limfosit T. Sinyal yang diperantarai TCR tidak mencukupi untuk aktivasi sel T yang efisien dan sinyal konstimulasi dibutuhkan. Salah satu molekul permukaan yang paling penting yang mengirim sinyal kostimulator untuk sel T adalah CD28. CD28 diekspresikan pada sel T dan sel NK, dan ligan untuk CD28 serta struktur yang berhubungan dengan CTLA4 adalah molekul CD80 dan CD86. Kedua molekul tersebut diekspresikan pada APC profesional, reduksi produksi sitokin, dan perubahan pembentukan subset sel Th CD4. CD28 juga penting dalam kooperasi sel T-B. Pada respon terhadap *Salmonella typhimurium*, IgM dan IgG3 spesifik berkurang dan IgG1 dan IgG2a tidak hadir pada mencit defisien CD28. Berbeda dari IgM dan IgG3, IgG1 dan IgG2a adalah bergantung pada sel T, mengindikasikan bahwa hilangnya ekspresi CD28 menggagalkan kooperasi sel T-B selama infeksi.²¹

Meskipun antibodi penting untuk proteksi melawan infeksi oral *Salmonella typhimurium* perannya dalam infeksi sistemik masih kontroversial *Salmonella typhimurium* menginfeksi makrofag dan hepatosit

dan oleh karena lokalisasi intraselulernya, patogen terlindung dari antibodi, sehingga antibodi tidak berperan atau hanya sedikit berperan pada proteksi melawan infeksi sistemik *Salmonella typhimurium*.²²

Pembentukan respon Th1 beroperasi dalam keseimbangan dengan pembentukan respon Th2. Pembentukan sel Th2 tidak berlangsung pada kostimulasi CD28 *in vitro* dan ternyata pembentukan sel Th1 pensekresi IFN- γ kurang bergantung pada kostimulasi CD28. Akan tetapi hilangnya kostimulasi CD28 mereduksi produksi IL-2 yang menimbulkan kegagalan proliferasi dan ekspansi sel-sel Th1. mekanisme lain yang mungkin dalam melawan sel terinfeksi adalah sitotoksitas oleh sel T CD8⁺, tetapi ini bukan mekanisme penting untuk pembersihan *Salmonella typhimurium*.²¹

Sel dendritik dan sel-sel T diaktivasi mengikuti infeksi *Salmonella typhimurium*. Ini diperlihatkan dengan peningkatan ekspresi permukaan dari sel T CD4⁺ dan CD8⁺. Sel-sel dendritik adalah APC penting yang terlibat dalam inisiasi dan modulasi respon imun yang di prasaranai sel T. Pada umumnya sel dendritik ditemukan di perifer seperti kulit dan permukaan mukosal dalam bentuk imatur. Diharapkan dan dapat memproses antigen tetapi relatif sedikit untuk stimulator sel-sel T naif. Paparan terhadap antigen dan stimuli inflamasi menginisiasi proses maturasi di mana sel dendritik imatur menjadi aktivator sel T yang efektif dan langsung menuju tempat berkembangnya limfosit. Makrofag dan sel dendritik dapat mempresentasikan antigen yang di proses dari bakteri gram negatif

intraseluler *Salmonella typhimurium* dan menginduksi maturasi sel dendritik.²²

Infeksi dengan bakteri tersebut menimbulkan aktivasi sel-sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dan pembentukan sel-sel T yang memproduksi IFN- γ dari kedua subset sel T tersebut. Frekuensi IFN- γ spesifik *Salmonella typhimurium* yang diproduksi sel T CD4⁺ secara signifikan lebih besar dibanding sel T CD8⁺, ini mendukung pendapat bahwa sumber utama IFN- γ pada respon imun spesifik sel T CD4⁺. Pentingnya sel T CD8⁺ yang terbentuk untuk fungsi sitolitiknya dalam pemusnahan strain virulen dibanding untuk produksi IFN- γ .²²

1. Organ Limpa

Limpa merupakan organ limfoid sekunder terbesar dan terletak diregio *hipochondriaca* kiri dari *cavum* abdomen, diantara fundus gaster dan diafragma setinggi costa 9-11 kiri. Limpa berbentuk lonjong, pipih, dengan polus superior mencapai region epigastrium. Konsistensi limpa lunak dan sangat kaya akan pembuluh darah, pada orang sehat limpa berwarna merah hingga ungu tua. Berat dan ukuran limpa bervariasi pada periode hidup, individu dan kondisi. Pada orang dewasa sehat, berat limpa umumnya sekitar 200 gram, dengan ukuran sekitar 5 x 3 x 2 inchi.¹³

Secara histologi limpa terbagi atas pulpa merah dan pulpa putih, pulpa merah sangat kaya akan sel darah merah. Warna pulpa merah disebabkan disebabkan banyak eritrosit dalam lumen sinus venosus dan menyebuki korda limpa disekitarnya. Pulpa merah tersusun sekitar 80% dari seluruh limpa sehat

dan berfungsi untuk memfiltrasi darah dan menghancurkan eritrosit tua dan yang rusak. Pulpa putih berada di dalam pulpa merah, tampak sebagai nodul putih yang disebut korpuskel malphigi, dan terdiri dari sebagian kecil jaringan limfoid. Di sinilah antibodi diproduksi, secara mikroskopis, korpuskel malphigi berhubungan dengan folikel limfoid yang kaya akan sel B, dan keselubung limfosit periarteolar yang mengandung pusat-pusat germinal dari sel T. Beberapa kondisi penyakit dapat menyebabkan pembesaran ukuran limpa, antara lain anemia hemolitikus, kanker dan penyakit infeksi.³

Pemisahan sel limpa untuk keperluan penelitian ataupun diagnosis dan kepentingan lain, sering dibutuhkan suspensi limfosit murni, baik tingkat populasi maupun subpopulasi. Mendapatkan limfosit tersebut dapat diperoleh dari jaringan limpa ataupun langsung dari darah perifer. Memisahkan limfosit dari sel yang tidak diinginkan, digunakan adanya molekul-molekul penanda yang khas terdapat permukaan sel limfosit. Berdasarkan hal tersebut terdapat berbagai metode sentrifugasi jika berasal dari jaringan limpa, suspensi sel dalam larutan PBS yang belum murni diputar dengan sentrifusi, untuk memisahkan dengan komponen jaringan.⁵ Menurut Manson dan Guerrant dalam Gasem (2001), pada infeksi *Salmonella typhimurium* sering terjadi *splenomegaly*, terjadi pada akhir minggu pertama atau awal minggu kedua.²

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi proliferasi limfosit

Proliferasi limfosit merupakan tanda adanya fase aktivasi dari respon imun tubuh. Proliferasi limfosit ini berupa peningkatan produksi limfoblas yang kemudian akan menjadi limfosit. Secara makroskopis dapat dilihat pembesaran organ-organ limfoid. Limpa merupakan salah satu organ limfoid perifer dan bagian dari sistem imun, infeksi *Salmonella typhimurium* melibatkan limpa sehingga organ ini mengalami hipertrofi dan hiperplasia. Limpa menjadi lunak dan membengkak akibat proliferasi limfosit di pulpa merah serta infiltrasi neutrofil dan makrofag ke dalam limpa. Aktivasi limfosit limpa dipengaruhi oleh respon imun dan peran makrofag serta sel NK dengan di produksinya sitokin, seperti IFN- γ dan TNF- α .⁵

C. PRODUKSI ROI DAN AKTIVITAS MAKROFAG

Sel monosit setelah 24 jam akan bermigrasi dari peredaran darah ketempat tujuan di berbagai jaringan dan disana berdiferensiasi sebagai makrofag. Sel tersebut disebut *fixed macrophage* dan berbentuk khusus yang tergantung dari jaringan yang di tempati. Makrofag peritoneal bebas dalam cairan peritoneum kehadirannya sepanjang kapiler memungkinkan untuk menangkap patogen dan antigen yang masuk tubuh. Pencernaan dan adheren oleh makrofag dipermudah melalui reseptor pada permukaan sel untuk fraksi Fc dari IgG dan komplemen seperti C3b. Makrofag juga mempunyai resptor untuk interferon, *migration inhibition factor* (MIF), *macrophage activating factor* (MAF) serta reseptor yang mengenal non-self seperti reseptor manosa, *scavenger receptor* dan *toll receptor*. Menurut fungsinya, makrofag dapat

dibagi menjadi dua golongan yaitu sebagai fagosit profesional dan sebagai APC.^{6,15}

Makrofag diaktivasi oleh produk mikrobial seperti LPS dan oleh IFN- γ yang dihasilkan sel NK. Proses aktivasi makrofag memicu aktivasi faktor transkripsi, transkripsi berbagai gen dan sintesis protein yang memperantarai fungsi sel ini. Pada imunitas CMI adaptif, makrofag sebagai efektor diaktivasi oleh stimuli dari limfosit T (Ligan CD40 dan IFN- γ).⁴

Fagosit profesional berkembang sebagai sel khusus dalam pertahanan menghadapi mikroba penginvansi. Ada dua tipe utama fagosit profesional yaitu granulosit dan makrofag. Elemen kunci yang memungkinkan proses fagositosis adalah *actin cytoskeleton*, sedangkan proses fagositosis itu sendiri meliputi proses kemotaksis yang menarik fagosit mendatangi mikroba penginfeksi, *adherens* (penempelan) membran plasma fagosit ke permukaan mikroba, *Ingesti* (penelanan) mikroba dengan membentuk pseudopod dan fagosom, dan proses *digesti* (pencernaan) mikroba dalam fagolisosom oleh enzim pencernaan dan substansi bakterisidal. Mekanisme *killing* dari fagosit dibagi secara klasik dalam mekanisme yang tergantung oksigen dilakukan oleh NADPH oksidase fagosit dengan produk reaksinya sebagai spesies oksigen reaktif dan yang tidak bergantung oksigen dengan pelepasan eksositosis protein mikrobisidal ke lumen fagosom, Di samping membentuk produk toksik, fagosit profesional mempunyai mekanisme kuat untuk mengubah lingkungan ionik dalam fagosom untuk mencegah survivalnya mikroba.²³⁻²⁵

1. Faktor-faktor yang mempengaruhi ROI

Selain sitokin, makrofag yang teraktivasi juga akan melepaskan berbagai metabolik *reactive oxygen intermediate* (ROI) dan *reactive nitrogen intermediate* (RNI) yang dapat meningkatkan mekanisme killing dari makrofag. Makrofag dapat dipicu oleh substansi seperti partikel opsonin dan aktivator dari protein kinase C untuk mensekresi ROI. Substansi ini merupakan mediator kunci inflamasi, mikrobisidal dan aktivitas tumorisidal dari makrofag. Makrofag yang teraktivasi dikarakteristikan dengan peningkatan sekresi ROI. IFN- γ dan *growth hormone* (GH) merupakan faktor pengaktivasi makrofag yang baik dan meningkatkan *respiratory burst* dari makrofag dan meningkatkan resistensi inang terhadap *Salmonella typhimurium*.¹⁸

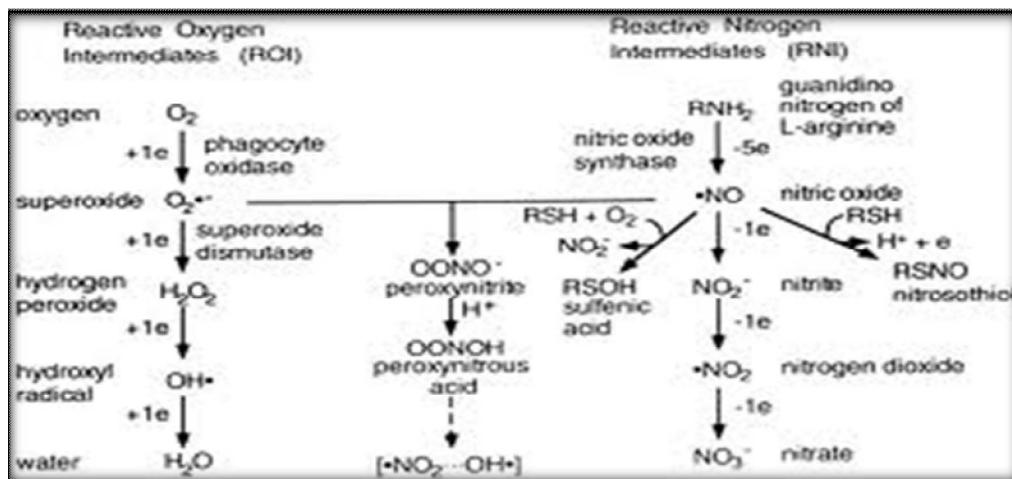
Oksidasi fagosit merupakan multisubunit enzim yang terhimpun dalam fagosit teraktivasi terutama dalam membran fagolisosomal. Fungsi dari enzim ini yaitu untuk mereduksi oksigen molekuler menjadi ROI seperti radikal superoksida, dengan bentuk reduksi dari *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang beraksi sebagai kofaktor. Proses pembentukan ROI ini disebut sebagai *respiratory burst*.¹⁵ Reaksi kunci yang dikatalisa oleh oksidase NADPH yang memulai terbentuknya ROI adalah sebagai berikut :



Makrofag mampu menghancurkan bakteri dengan *respiratory burst* yang menghasilkan level tinggi *reactive oxygen species* seperti *superoxide*, *hydrogen peroksidase* dan *nitric oxide* (NO), sebaik dalam penggunaan faktor antimikroba yang berhubungan dengan lisosom. Neosinofil juga

mampu menghasilkan *oxidative burst* seperti makrofag yang berkontribusi dalam *killing* bakteri.¹⁸

Antara ROI dan NO dapat membentuk suatu interaksi dengan membentuk spesies antimikroba yang lebih toksik seperti peroksinitrit (ONOO^-) yang dapat meningkatkan daya bunuh makrofag terhadap *Salmonella typhimurium* interaksi tersebut seperti terlihat pada gambar 2.¹⁸



Gambar 2.3. Interaksi antara ROI dan NO
Diambil dari Nathan C, Shiloh MU

Stres oksidatif diketahui dapat merusak sel bakteri pada semua tingkat makromolekuler dan *Salmonella typhimurium* telah memperlihatkan respon terhadap stres tersebut dengan derepresi sistem pertahanan multigenik. Hidrogen peroksida diketahui untuk menginduksi respon multigenik pada sel *Salmonella typhimurium*. Respon terhadap stres oleh hidrogen peroksida merupakan hasil induksi kira-kira 30 protein dan sebagian kecil gen yang mengkode protein ini regulasi oleh protein yang disebut *OxyR*. Gen dari *OxyR* regulon meliputi kat G (katalase), *ahpCF* (*alkyl hydroperoxide reductase*),

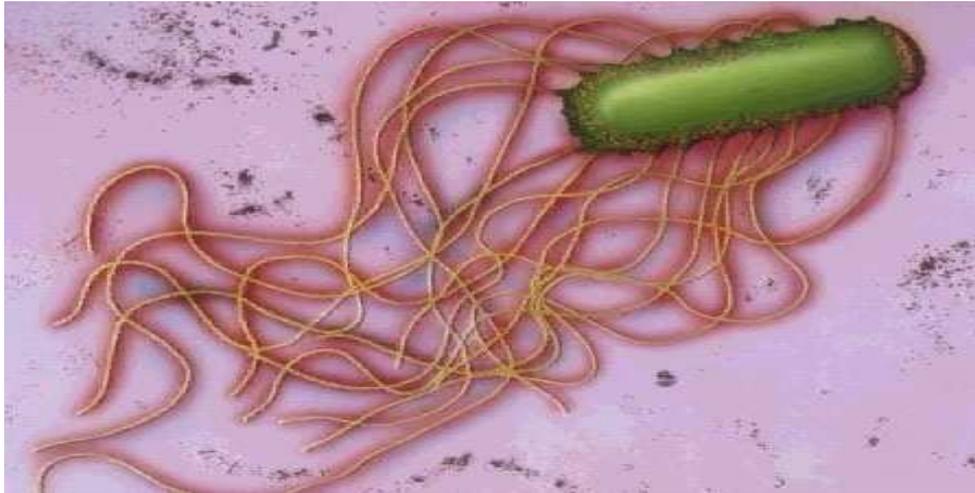
membantu mengurangi efek merugikan dari hydrogen peroksida. Protein stress yang diinduksi H_2O_2 , meliputi katalase II adalah antigen dominan untuk respon CMI terhadap *Salmonella typhimurium* dan *burst* protein stres pada limfosit bertanggung jawab untuk induksi CMI yang terlibat dalam proteksi mencit melawan infeksi *Salmonella typhimurium*.¹⁸

D. SALMONELLA TYPHIMURIUM

1. Aspek bakteriologi

Salmonella typhimurium termasuk *Enterobacteriaceae*, merupakan bakteri berbentuk batang gram negatif. *Salmonella typhimurium* merupakan organisme kompleks yang menghasilkan berbagai faktor virulensi, termasuk antigen permukaan, invasif, endotoksin, sitotoksin, dan enterotoksin. Peran masing-masing faktor virulensi menyebabkan *Salmonella typhimurium* mampu menimbulkan berbagai sindrom dalam tubuh inang yang berbeda.²⁶

Makanan dan minuman yang terkontaminasi merupakan mekanisme transmisi kuman *Salmonella typhimurium*. Morfologi *Salmonella typhimurium* berbentuk batang, tidak berspora, pada pewarnaan gram bersifat negatif gram, ukuran $1-3,5 \text{ m} \times 0,5-0,8 \text{ m}$ dan besar koloni rata-rata 2-4 mm.^{10,17}



Gambar 2.4 *Salmonella typhimurium*
Diambil dari <http://www.geocities.com>.³⁰

2. Patogenesis *Salmonella typhimurium*

Sejumlah besar mikroorganisme harus tertelan dalam keadaan hidup untuk terjadinya penyakit yang secara klinis jelas, karena banyak sel yang akan terbuang lagi dengan cepat dari saluran pencernaan. Perkembangbiakan mikroorganisme yang tertelan didalam saluran pencernaan menimbulkan gejala gastroenteritis. Iritasi dan peradangan usus terjadi karena infeksi sejati jauh di dalam selaput lendir.^{10,17}

Infeksi *Salmonella typhimurium* dapat terjadi dalam tiga kesatuan gejala klinik yang berbeda: terbatas pada gastrointestinal, septikemia dengan lesi fokal atau demam enterik misalnya demam tifoid. Gastrointestinal *Salmonella typhimurium* merupakan infeksi yang hanya terjadi pada kolon dan biasanya terjadi setelah 18-24 jam penelanan bakteri. Penyakit ditandai oleh diare, demam, dan sakit perut. Hal ini biasanya terbatas sekitar 2-5 hari. Sebagian kasus tidak memperlihatkan

sakit. Dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit merupakan ancaman dalam meluasnya kasus penyakit ini.²⁶

3. Diagnosis Laboratorium *Salmonella typhimurium*

Diagnosis laboratorium yang pasti bagi penyakit ini tergantung pada terisolasinya bakteri penyebabnya dari feses. Bakteri ini harus sama dengan yang diisolasi dari makanan yang dicurigai. Penggunaan media yang selektif atau diferensial, seperti media agar *mac conkey*, merupakan prosedur rutin. Identifikasi mikrobya kemudian dilakukan dengan metode biokimia dan serologis. Naiknya titer antibodi terhadap antigen Somatik (O), flagel (H), dan kapsul (Vi) dalam waktu 1 atau 2 minggu setelah infeksi juga mempunyai nilai diagnostik.^{10,17}

4. Tanda dan Gejala Klinis Mencit Terinfeksi *Salmonella typhimurium*

Tanda dan gejala klinis mencit telah terinfeksi *Salmonella typhimurium* sama seperti pada manusia yaitu. Gejala klinis pada mencit yang dapat diamati adalah menceret, tingkah laku kurang aktif, lemah, bulu kasar, dan mortalitas sangat berbeda-beda dari 100% pada galur peka sampai 50% pada galur kurang peka. *Salmonellosis* pada mencit dapat didiagnosis dengan isolasi dan identifikasi organisme dari tinja, darah, hati atau limpa. Pemeriksaan setelah mati menunjukkan radang pada selaput lendir usus kecil. Organisme mencapai hati melalui vena porta, terjadi nekrosis sel-sel hati berbentuk pulau-pulau, dan proliferasi makrofag. Banyak organisme dapat di asingkan dari kelenjar limpa usus, limpa membesar, penuh darah dan disertai nekrosis fokal.^{10,17}