

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Streptococcus pneumoniae*

2.1.1. Morfologi dan Struktur Antigen

S. pneumoniae merupakan bakteri Gram Positif, alfa-hemolitik, dan anaerob fakultatif yang berbentuk bulat berjajar. *S. pneumoniae* ditransmisikan secara horisontal melalui droplet yang diaspirasi ke saluran pernapasan. Bakteri ini lalu menempel pada epitel saluran pernapasan dan membentuk koloni. Sifatnya komensal di saluran pernapasan manusia. Akan tetapi, infeksi ini dapat menjadi oportunistik tergantung pada kekebalan host dan perkembangan patogenesisnya tergantung pada organ tempat penyebaran secara lokal maupun hematogen.²⁶

Komponen yang dimiliki *S. pneumoniae* berperan secara spesifik pada kelangsungan hidup bakteri di dalam saluran pernapasan. Seperti bakteri Gram Positif lainnya, dinding sel *S. pneumoniae* mengandung peptidoglikan dan *teichoic acid*. Dinding sel ini menstimulasi influs sel-sel inflamasi dan mengaktifkan kaskade komplemen dan produksi sitokin. Selain itu, terdapat pula kapsul polisakarida yang menempel secara kovalen di permukaan luar peptidoglikan.²⁷ Heterogenitas dari kapsul ini membuat perbedaan pada lebih dari 100 tipe *S. pneumoniae*. Kapsul polisakarida merupakan faktor penting karena memberikan proteksi terhadap fagositosis.⁴

S. pneumoniae menghasilkan berbagai macam protein sebagai faktor virulensi. Kadioglu (2008) membaginya menjadi tiga kelompok sesuai perannya:

kolonisasi di saluran pernapasan atas, kompetisi dengan mikrobiota di saluran pernapasan atas, serta infeksi saluran pernapasan dan pneumonia.²⁶

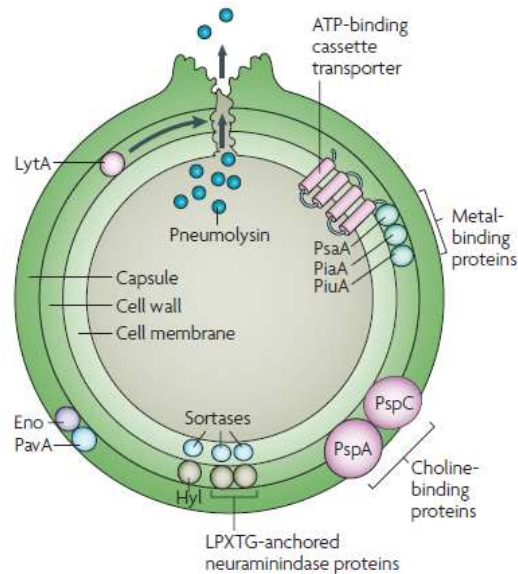
Kolonisasi merupakan proses penting dalam infeksi *S. pneumoniae* pada saluran pernapasan.⁴ Nasofaring yang berepitel kolumnar simpleks dengan silia merupakan tempat sesuai untuk kolonisasi. Setelah teraspirasi, *S. pneumoniae* mengalami perlekatan dengan peran *adhesin phosphorylcholin* (ChoP) yang menempel pada *platelete-activating factor* (rPAF). Selain itu juga terdapat adhesin *cholin binding protein A/ Pneumococcal surface protein C* (CbpA/ PspC), *pneumococcal adhesion and virulence A* (PavA), dan enolase (Eno) yang secara berurutan menempel pada imunoglobulin reseptor, fibronektin, dan plasminogen. Di samping itu, kolonisasi juga memerlukan pemecahan barrier mukosa oleh komponen neuramidase (NanA) yang memecah *sialic acid*, serta *hyaluronate lyase* (Hyl) yang memecah matriks hyaluronan pada mukosa nasofaring.²⁶

S. pneumoniae juga berkompetisi antar-strain. Bakteri ini mempunyai faktor virulensi berupa bacteriocins. Target dari protein ini adalah bakteri satu spesies yang tidak menghasilkan protein imunitas.²⁸

Kelompok faktor virulensi ketiga berperan pada infeksi saluran pernapasan dan pneumonia. *Pneumococcal surface protein A* (PspA) mengganggu ikatan C3 dengan permukaan sel *S. pneumoniae*, sehingga mencegah opsonisasi oleh komplemen. Autolysin A (LytA) berperan dalam proses autolisis yang mengakibatkan keluarnya peptidoglikan untuk proses inflamasi. Sedangkan *pneumococcal surface antigen A* (PsaA) berperan dalam sistem transpor yang mencegah stress oksidatif melalui pengikatan ion metal.²⁶

Tabel 1. Faktor virulensi *S. pneumoniae*²⁶

Faktor virulensi <i>S. pneumoniae</i>	
Peran utama pada kolonisasi <i>pneumoniae</i>	
Kolonisasi saluran pernapasan atas	
Kapsul	Mencegah bakteri terperangkap di mukosa nasal, sehingga memungkinkan akses menuju permukaan epitel. Mencegah opsonofagositosis.
Chop	Berikatan dengan rPAF pada sel epitel pada nasofaring.
CbpA	Berikatan dengan komponen sekresi pada reseptor Ig polimerik selama fase awal translokasi epitel.
NanA	Memecah ikatan terminal glikoprotein, sehingga menghilangkan barrier reseptor.
Hyl	Memecah matriks hyaluronan pada mukosa nasofaring.
PavA	Berikatan dengan fibronektin.
Eno	Berikatan dengan plasminogen.
Kompetisi di saluran pernapasan atas	
Pneumocin	Peptida antimikrobal yang menjadi target pada spesies sejenis.
Infeksi saluran pernapasan dan pneumonia	
Ply	Toksin sitolitik yang juga mengaktivasi komplemen.
PspA	Mencegah ikatan C3 pada permukaan pneumokokus.
LytA	Mencerna dinding sel yang mengakibatkan keluarnya Ply.
PsaA	Mencegah stres oksidatif.



Gambar 1. Struktur antigen *S. pneumoniae*²⁶

2.1.2. Respon Imun Terhadap *Streptococcus pneumoniae*

Untuk mempertahankan diri, host menghasilkan respon imun terhadap *S. pneumoniae*. Respon imun ini melibatkan mekanisme imunitas bawaan maupun spesifik. Masing-masing komponen sistem imun mempunyai peran masing-masing dan juga bekerja sama untuk memperbesar respon imun.

Pertahanan pertama terhadap *S. pneumoniae* di nasofaring adalah struktur nasofaring itu sendiri. Lapisan mukosa pada nasofaring bermuatan negatif, sehingga dapat menolak kapsul *S. pneumoniae* yang juga bermuatan negatif. Proses ini dibantu oleh struktur epitel kolumnar simpleks bersilia yang banyak menghasilkan mukus. Meskipun begitu, *S. pneumoniae* mempunyai neuraminidase yang memecah mukus.²⁹

Akan tetapi, lapisan epitel juga menghasilkan zat antibiotika yang terdiri dari antimicrobial peptide (AMP),³⁰ laktoferin, dan enzim lisosom.³¹ Zat-zat tersebut

penting dalam pertahanan mukosa.³² Laktoferin mengurangi availabilitas besi yang dibutuhkan pada pertumbuhan bakteri.³¹ *S. pneumoniae* mempunyai mekanisme perlawanan terhadap zat-zat tersebut, yaitu PspA yang mengikat laktoferin dan PdgA yang mengubah struktur permukaan bakteri agar tidak dikenali lisozim.³³

Mekanisme imunologi bawaan dimediasi oleh makrofag dan sistem komplemen. Makrofag lokal dan paru membantu pembersihan pneumokokus pada nasofaring, sedangkan makrofag dari hepar dan lien berperan pada infeksi sistemik. Fungsi utama makrofag dalam infeksi *S. pneumoniae* adalah mencetuskan respon inflamasi untuk mengaktifasi respon seluler, memfagositosis bakteri, dan mempresentasikan antigen.³²

Fungsi makrofag tersebut bergantung pada proses aktivasi dan polarisasi. Aktivasi ini membutuhkan serangkaian reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptor*, PRR), seperti TLR2, TLR4, dan TLR9. PRR akan mengenali struktur tertentu pada *S. pneumoniae*. TLR 2 distimulasi oleh lipoprotein dari dinding sel. TLR 4 mengenali pneumolysin. TLR 9 berespon pada protein DNA. PRR berespon pertama kali untuk memunculkan efek antimikrobal. Strategi tambahan antimikrobal adalah pelepasan CCL2 dan perekrutan monosit CCR21.²⁹

Inflamasi dapat diinisiasi oleh TLR yang berikatan dengan ligan *S. pneumoniae*. Makrofag menandai *S. pneumoniae* yang teropsonisasi melalui sistem komplemen. Inisiasi oleh TLR tersebut menstimulasi respon sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi reseptor permukaan. Sitokin yang memediasi inflamasi tersebut antara lain IL-1, IL-8, dan IL-12. Sitokin-sitokin ini juga menjadi

komponen penting dalam presentasi antigen. IL-8 berefek pada kemotaksis neutrofil, sedangkan IL-12 memicu diferensiasi sel T dan aktivasi sel NK.

Setelah pengenalan oleh TLR, berbagai zat oksidatif dihasilkan untuk membantu proses fagositosis. Zat-zat mikrobisidal tersebut meliputi *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), dan *reactive nitrogen species* (RNS).³² ROS dihasilkan makrofag melalui sistem alternatif NADPH-oksidas dari mitokondria. NO dihasilkan melalui induksi nitrit oksida sintase, sedangkan RNS sendiri merupakan hasil penggabungan ROS dan NO.³⁴ Proses fagositosis ini membutuhkan waktu beberapa jam untuk membunuh *S. pneumoniae*.

Selain makrofag, komplemen juga berperan penting dalam respon imun terhadap *S. pneumoniae*. Komplemen merupakan sistem protein permukaan yang berkontribusi dalam opsonisasi mikroorganisme, respon inflamasi, dan penghubungan sistem imunitas bawaan pada sistem imunitas adaptif. Sistem ini terdiri dari tiga jalur: jalur klasik, jalur *mannose binding lectin* (MBL), dan jalur alternatif. Saat ketiga jalur ini teraktivasi, kompleks C3 konvertase mengubah C3 menjadi C3a dan C3b. C3b inilah merupakan opsonin yang berperan kuat menstimulasi fagositosis makrofag dan neutrofil. Reaksi komplemen dilanjutkan oleh C3 yang mengaktivasi C5 konvertase. Enzim ini mengubah C5 menjadi C5a dan C5b. C3a dan C5a merupakan aktivator neutrofil, monosit, dan makrofag untuk menjalankan respon inflamasi dan fagositosis. Sementara itu, C5b menginisiasi kaskade selanjutnya dan menghasilkan C6, C7, C8 sebagai membrane attack complex.^{27,32}

2.1.3. Identifikasi *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae dapat dikultur di media agar darah dan media coklat agar. Namun, media agar darah paling banyak digunakan. Pada media agar darah, koloni *S. pneumoniae* berwarna abu-abu, mukoid, dan dikelilingi area alfa hemolitik yang berwarna hijau. Karakteristik ini mirip dengan bakteri streptococcus lain yang juga masuk kategori alfa hemolitik, seperti *Streptococcus viridans*. Meski begitu, koloni *S. pneumoniae* setelah dibiarkan 24-48 jam mempunyai permukaan tengah yang lebih cekung.

Pemeriksaan lain digunakan untuk membedakan bakteri yang mirip pneumokokus pada agar darah. *S. pneumoniae* dapat diidentifikasi dengan pengecatan gram, tes katalase, dan *bile solubility*.³⁵

Pada pengecatan gram, digunakan crystal violet, iodine, dan safranin. *S. pneumoniae* akan tampak berupa bakteri kokus berantai berwarna ungu di bawah mikroskop. Hal ini disebabkan dinding sel bakteri yang 50-90% nya terdiri dari peptidoglikan, sehingga memerangkap zat warna *crystal violet* dan tidak terbilas dalam proses selanjutnya.

Untuk tes katalase, hasil positif ditunjukkan dengan penampakan gelembung udara. Proses ini merupakan hasil dari pemecahan H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 . Gelembung tersebut membuktikan terbentuknya oksigen. Semua bakteri streptococcus tidak memiliki aktivitas tersebut, sehingga pada tes katalase hasilnya negatif. Akan tetapi, tes ini hanya membuktikan *Streptococcus sp.*, begitu juga dengan pengecatan gram.

Tes optokin menggunakan Optochin (P) disks (6 mm, 5 µg). Optochin disk mempunyai aktivitas inhibisi pertumbuhan *S. pneumoniae*. Pada zona inhibisi 14 mm atau lebih, mengindikasikan hasil presumtif *S. pneumoniae*. Akan tetapi, terdapat pula *S. pneumoniae* yang resisten Optochin. Oleh karena itu, zona inhibisi <14 mm membutuhkan tes kelarutan empedu.

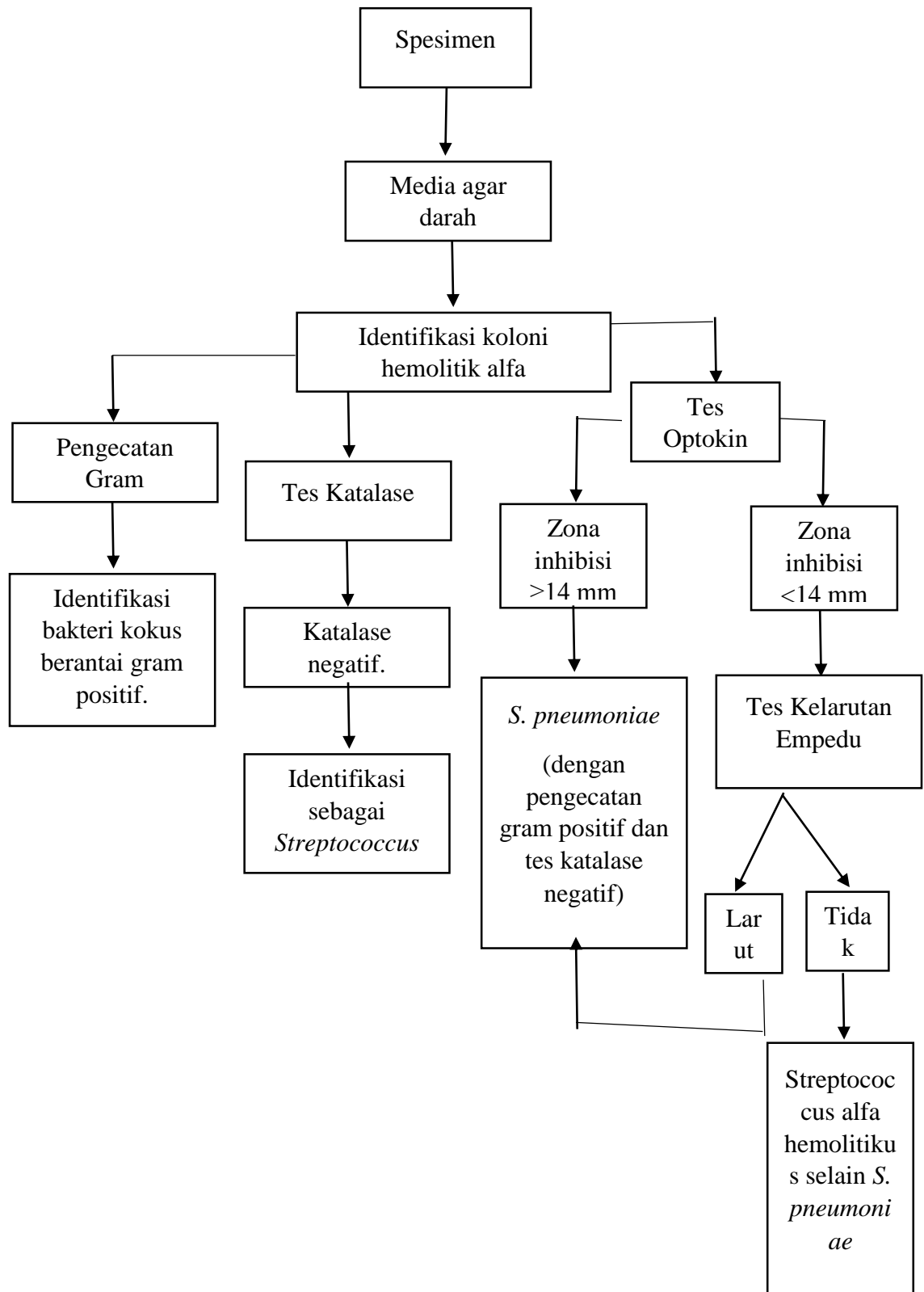
Zat yang digunakan dalam tes kelarutan empedu mengandung sodium deoksikolat. Zat ini dalam 2% air dapat melisis dinding sel bakteri. *S. pneumoniae* merupakan bakteri streptokokus alfa hemolitikus yang larut dalam empedu.^{35,36}

Reaksi Quellung berguna dalam identifikasi cepat *S. pneumoniae*. Pertumbuhan bakteri dari kultur diberi salin, antiserum polisakarida kapsul, dan zat warna biru metilen. Reaksi ini diamati dibawah mikroskop setelah diinkubasi selama 1 jam. Kapsul bakteri membengkak, sehingga tampak sebagai halo berwarna biru yang melingkari bakteri.²⁷



Gambar 2. Tes optokin (kiri) dan tes katalase (kanan) untuk *S. pneumoniae*³⁵

Tabel 2. Alur identifikasi *S. pneumoniae*³⁵



2.2 Infeksi oleh karena *S. pneumoniae*

2.2.1. Penyakit yang disebabkan *S. pneumoniae*

S. pneumoniae masih menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas secara global karena pneumonia dan meningitis.¹⁰ WHO (2011) merilis data anak usia 2-59 bulan yang meninggal karena pneumonia klinis dan meningitis akibat pneumokokus (tabel 3).³⁷

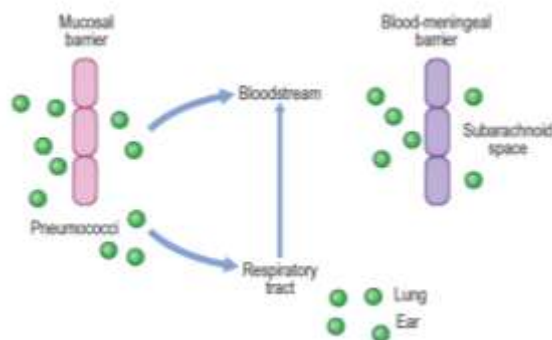
Tabel 3. Kasus dan kematian akibat pneumonia klinis dan meningitis akibat pneumokokus.

Daerah	Kasus total 2-59 bulan (kematian)	% dari keseluruhan kasus		% dari keseluruhan kematian	
		6-11 bulan	12-23 bulan	6-11 bulan	12-23 bulan
Meningitis					
Afrika	1583 (322)	30	18	31	18
Amerika	2818 (121)	29	19	30	19
Eropa	351	38	20	-	-
Asia	346 (25)	32	10	32	12
Pasifik	107	29	31	-	-
Pneumonia klinis					
Afrika	2916 (90)	26	31	33	12
Timur tengah	153 (34)	35	17	35	15
Asia	12335 (150)	28	22	28	9
Pasifik	777 (2)	24	38	0	50

2.2.2. Patogenesis Penyakit yang Disebabkan *S. pneumoniae*

Keberhasilan kolonisasi *S. pneumoniae* merupakan step awal yang penting dalam patogenesis infeksi pneumokokal. Untuk mencapai akses ke paru, pneumokokus menginvasi sitokin paru dan sel endotelial dengan berikatan dengan rPAF. Pneumokokus yang berikatan dengan rPAF diinternalisasi dan bermigrasi menuju vakuola. Bakteri ini mengalami variasi fase spontan yang ditandai dengan berubahnya morfologi koloni dari opak menjadi transparan. Bentuk awal diadaptasi dari nasofaring yang menampilkan sedikit kapsul dan lebih banyak adhesin. Perubahan bentuk mempunyai lebih banyak kapsul yang menyebabkannya lebih antifagositik dan cocok untuk masuk ke peredaran darah.

Invasi dan perusakan jaringan host disebabkan oleh sejumlah toksin, termasuk pneumolysin, hidrogen peroksida, hyaluronidase, neuraminidase, dan lain-lain. Ketika bakteri ini berhasil mencapai peredaran darah, terdapat potensi progresi meningitis pneumokokal dengan septikemia. Invasi ke ruang subarachnoid berhubungan dengan kemampuan pneumokokus dalam berikatan dengan rPAF sel endotel di vaskuler serebral oleh CbpA. Toksin pneumokokal seperti pneumolysin juga berkontribusi dalam patogenesis meningitis.³⁸



Gambar 3. Patogenesis penyakit pneumokokal

2.2.3. Pencegahan dan Terapi Penyakit yang Disebabkan *S. pneumoniae*

Pencegahan penyakit pneumokokal dapat menggunakan vaksin. Vaksin pertama yang dirilis untuk penyakit ini adalah Pneumococcal Conjugate Vaccine 7 (PCV 7). Vaksin ini berisi tujuh serotipe yang menjadi penyebab paling banyak dari penyakit akibat *S. pneumoniae*. Namun, pada tahun 2010, FDA mengeluarkan rekomendasi PCV 13 yang menggantikan PCV 7.³⁹

Antibiotik oral pilihan pertama untuk pneumonia adalah cotrimoxazole. Apabila tidak memberikan hasil yang baik, dapat menggunakan amoxicillin.⁴⁰

2.3 Kolonisasi *S. pneumoniae*

2.3.1. Epidemiologi

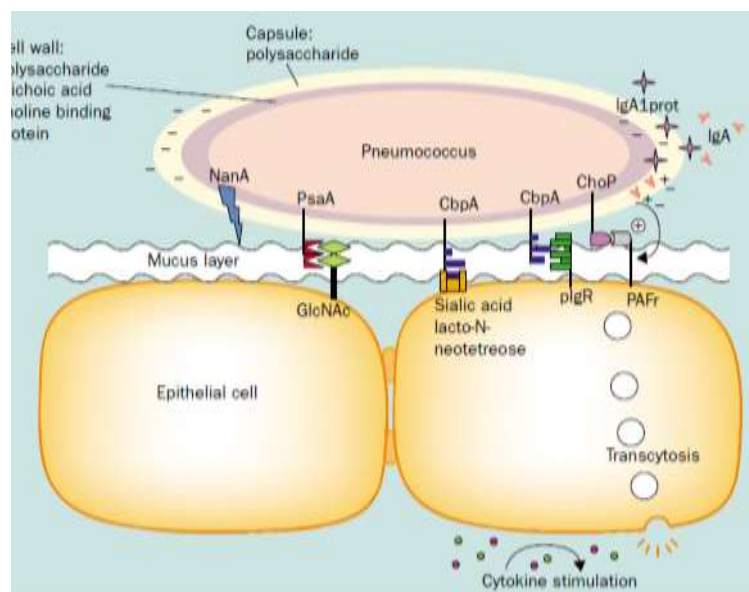
S. pneumoniae merupakan organisme yang tersebar di seluruh dunia.¹⁰ Dengan sifatnya yang komensal, organisme ini terdapat pula di nasofaring anak sehat. Data epidemiologi kolonisasi telah didapat di beberapa negara di Asia. Di Mesir, 29,2% anak sehat merupakan karier bakteri ini di nasofaring.⁵ Sementara itu, 21,9% anak di Turki mendapat kolonisasi *S. pneumoniae*.⁷ Jepang mendapat angka yang tidak jauh berbeda, yaitu 22%.⁶ Kolonisasi *S. pneumoniae* di Thailand terdapat di 16% nasofaring anak sehat.⁴¹

Di Indonesia sendiri telah dilakukan penelitian di Lombok dan Semarang. Prevalensi karier *S. pneumoniae* pada anak Lombok sebesar 48%.⁸ Penelitian di Semarang menunjukkan 43% anak di Semarang menjadi karier bakteri ini.⁹

2.3.2. Mekanisme

Untuk bertahan di populasi manusia, *S. pneumoniae* membentuk koloni di permukaan mukosa saluran pernapasan atas. Dari sini, bakteri ini dapat menyebar ke host lain.⁴

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, proses kolonisasi *S. pneumoniae* melibatkan berbagai antigen. Kolonisasi membutuhkan pelekatan pada dinding sel epitel. Kolonisasi asimtomatis melibatkan reseptor karbohidrat berupa N-acetyl-glycosamine pada permukaan epitel dengan protein PsaA pada bakteri. Protein tersebut memfasilitasi adhesi bakteri yang permukaannya bersifat hidrofobik. Selain itu, reseptor ChoP berikatan dengan rPAF. Ikatan ini menstimulasi internalisasi pneumokokus dan meningkatkan transmigrasi seluler melalui epitel dan endotel vaskuler. Afinitas protein cholin lainnya, CbpA, juga meningkat terhadap *sialic acid* dan reseptor polimer Ig yang meningkatkan migrasi pada barrier mukosa.⁴



Gambar 4. Mekanisme kolonisasi *S. pneumoniae*⁴

Peran antigen yang lain berupa pemecahan barrier, yaitu neuraminidase (NanA) dan IgA1 protease (IgA1prot). NanA menurunkan viskositas musin dengan memecah residu *N-acetylneuraminic acid* atau *sialic acid*. Proses tersebut mengakibatkan reseptor pneumokokus lebih terbuka. Peningkatan adhesi pneumokokus pada sel epitel mengikuti peningkatan IgA. Oponisasi oleh IgA ini dipecah oleh IgA1prot, yang berakibat pada perubahan ionik pada dinding sel bakteri dan meningkatkan afinitas ChoP pada rPAF.²⁹

S. pneumoniae yang berhasil menembus barrier nasofaring menempel pada sel epitel. Setelah itu, pneumokokus dapat berreplikasi secara lokal dan membentuk biofilm, atau menjadi invasif dengan menembus sel epitel. Biofilm terdiri dari kehidupan mikrobiota yang dinamis dan berreplikasi lambat di dalam matriks yang kaya polisakarida, protein, dan asam nukleat. Mikrokoloni bakteri dipisahkan oleh chanel air, yang berperan dalam transport nutrisi, ekskresi, dan komunikasi sel. Bakteri-bakteri tersebut berkembang dalam jaringan yang terutama bersifat hidrofobik dan non-polar. Semakin tebal biofilm mengakibatkan bakteri semakin sulit terpapar senyawa antibiotmikrobal dan respon imun humoral maupun spesifik.^{29,42}

2.4 Makna Penting Kolonisasi *S. pneumoniae*

Walaupun kolonisasi *S. pneumoniae* kebanyakan asimtomatis, proses ini menjadi step awal rute patogenik dari bakteri ini untuk menjadi penyakit invasif. Lebih dari itu, *S. pneumoniae* diketahui mempunyai hubungan antagonis kompetitif dengan bakteri komensal lain seperti *Staphylococcus aureus* dan *Haemophylus*

influenza. Oleh karena itu, pola kuman di nasofaring dapat menjadi gambaran kuman penyebab infeksi untuk kepentingan pemilihan terapi.⁴

Data kolonisasi juga bermanfaat bagi pengelolaan klinis, terutama dalam pemilihan antibiotik empiris dan vaksin. Hal tersebut dikarenakan sulitnya pengambilan isolat *S. pneumoniae* pada anak. Faktor lain adalah karena pertumbuhan kuman pada media membutuhkan waktu 1-2 hari. Selain itu, mengetahui kolonisasi kuman berguna untuk menentukan langkah pencegahan infeksi.⁴

2.5 Infeksi Saluran Pernapasan Atas

2.5.1. Klasifikasi dan Epidemiologi

Infeksi Saluran Pernapasan Akut atau ISPA merupakan penyakit akibat infeksi pada saluran pernapasan atas maupun bawah. Infeksi pada saluran pernapasan atas meliputi *common cold*, laringitis, faringitis, tonsilitis, rhinitis akut, rhinosinusitis akut, dan otitis media akut. Sedangkan infeksi saluran pernapasan bawah meliputi bronkitis akut, bronkiolitis, pneumonia, dan trakheitis.⁴³

WHO (2010) membagi ISPA pada anak menjadi pneumonia dan non-pneumonia. Pneumonia merujuk pada infeksi saluran pernapasan bawah dengan gejala takipneu (*non-severe pneumonia*) dan retraksi dinding dada (*severe pneumonia*).^{44,45} Beberapa penelitian tentang ISPA mendefinisikan dengan definisi kasus. Infeksi saluran pernapasan atas secara klinis didefinisikan dengan adanya batuk, kesulitan bernapas, dan rhinorhea. Sedangkan infeksi saluran pernapasan bawah ringan sebagai takipneu dan suara krepitasi pada paru, tanpa adanya retraksi

dinding dada. Retraksi dinding dada dan tanda emergensi menandai saluran pernapasan bawah berat.^{43,46}

Menurut WHO (2007), ISPA telah dinyatakan cenderung sebagai epidemi dan pandemi.⁴⁷ Pada kelompok balita di dunia terdapat 156 juta episode baru ISPA per tahun, dan 151 juta episode (96,7%) terjadi di negara berkembang. Indonesia menempati tempat keempat setelah India, China, dan Pakistan dengan 6 juta episode.⁴⁸ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2013, period prevalence ISPA yang terdata sebanyak 25,0%, tidak jauh berbeda dengan tahun 2007 yaitu 25,5%. Dari sumber yang sama juga disebutkan prevalensi hingga tahun 2013 sebanyak 4,5%. Di samping itu, rentang usia yang paling banyak menderita ISPA adalah 1-4 tahun.¹¹

Etiologi ISPA pada anak beragam antara bakteri dan virus. Infeksi saluran pernapasan atas paling banyak disebabkan oleh virus dan biasanya bersifat self-limiting. Sejumlah penelitian meletakkan Rhinovirus dan Coronavirus pada penyebab terbanyak ISPA pada anak dibawah 5 tahun.^{49,50} Namun, penelitian yang lain membuktikan etiologi terbanyak ISPA pada anak adalah Respiratory Syncytial Virus (RSV) dan virus influenza. Pada level terbanyak selanjutnya diikuti rhinovirus, human bocavirus (hBoV), dan coronavirus.⁵¹ Hal ini kemungkinan disebabkan oleh faktor iklim, geografis, dan populasi yang diambil (pasien rumah sakit dan anak-anak di lingkungan umum).

2.5.2 Etiologi

Rhinovirus masuk ke epitel nasofaring melalui reseptor *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1). Tidak seperti RSV dan influenza, Rhinovirus tidak

merusak sel-sel epitel. Virus ini bekerja pada tight junction yang berfungsi untuk translokasi sistem imun. Infeksi rhinovirus menstimulasi IL-8, sehingga terjadi peningkatan sekresi mukosa pada saluran pernapasan.

Coronavirus mempunyai banyak strain, seperti NL63 dan HKU1. Virus ini mempunyai kemampuan menghancurkan sel dendritik. Akibatnya, respon imun bermasalah dalam pengekspresian antigen virus ini. Perusakan ini menyebabkan meningkatnya kemungkinan reinfeksi oleh coronavirus.

RSV merupakan virus yang merusak epitel nasofaring. Hal tersebut dibuktikan dengan ditemukannya debris sel epitel yang bercampur dengan makrofag di saluran pernapasan. Hal tersebut dapat menyebabkan obstruksi dan kesulitan bernapas. RSV juga melibatkan sel T yang menghasilkan berbagai sitokin dan kemokin.

Virus influenza juga dapat menghancurkan sel epitel nasofaring. Protein terpenting yang dihasilkan virus ini adalah hemagglutinin dan neuraminidase. Hemagglutinin berperan dalam menarget sel epitel, sedangkan neuraminidase berperan dalam replikasi virus. IL-6, TNF- α , IFN- α , IL-8, dan IL-1 β meningkatkan respon pada invasi virus. Sebaliknya, virus influenza menghasilkan *non structural protein 1* (NSP-1) yang melawan IFN- α .⁵²

2.5.3 Peran Virus pada Kolonisasi *Streptococcus pneumoniae*

Berbagai penelitian menunjukkan infeksi virus pada saluran pernapasan memfasilitasi kolonisasi *S. pneumoniae*.^{18,23} Penelitian oleh Peltola (2004) membuktikan kenaikan kolonisasi bakteri pneumokokus yang sebelumnya

dipreinkubasi dengan virus influenza.⁵³ Mekanisme tersebut dapat dijelaskan dengan berjalannya respon imunitas¹⁶ dan peran neuraminidase⁵³.

Virus influenza merusak tatanan epitel nasofaring. Proses tersebut membuat mukosa semakin terekspos untuk adhesi *S. pneumoniae*. Adanya reseptor baru karena proses remodeling setelah infeksi virus memberikan kondisi yang bagus bagi pneumokokus untuk melekat pada epitel. Respon imun pada virus juga memfasilitasi peningkatan kolonisasi *S. pneumoniae*. Pada kolonisasi, *S. pneumoniae* memicu produksi interferon tipe I (IFN I). IFN I ini meningkat secara sinergis akibat dari adanya infeksi virus. Hal ini menghambat produksi kemokin CCL2, sehingga rekrutmen makrofag juga menurun. Pembersihan terhadap bakteri pun mengalami penurunan. Oleh karena itu, infeksi virus influenza meningkatkan kolonisasi *S. pneumoniae*. Selain itu, virus influenza juga mendepresi neutrofil dengan mengurangi aktivitas fagositosisnya.¹⁶

Mekanisme sinergisitas selanjutnya diperankan oleh neuraminidase. *S. pneumoniae* mengekspresikan tiga macam enzim ini, yaitu NanA, NanB, dan NanC. Enzim ini berfungsi sebagai pemecah residu sialic acid pada mukus. Beberapa virus seperti influenza dan parainfluenza juga mengekspresikan neuraminidase yang bersifat sinergis dengan neuraminidase dari bakteri. Oleh karena itu, semakin banyak neuraminidase yang dihasilkan oleh bakteri maupun virus, meningkatkan ekspor reseptor karena terpecahnya residu *sialic acid*.⁵³

2.6 Faktor-faktor Risiko Kolonisasi *S. pneumoniae*

2.6.1. ISPA Berulang

ISPA berulang didefinisikan sebagai kejadian ISPA sebanyak enam kali dalam setahun. Sebanyak 15% balita mengalami ISPA berulang yang berkaitan dengan faktor tunggal maupun multifaktorial. Faktor predisposisi dari kejadian ini dapat dikelompokkan akibat kelainan anatomis atau fisiologis, eksposur udara yang buruk, dan kondisi lingkungan sosial-ekonomi yang tidak memadai.²⁰

Penelitian pada anak dengan ISPA berulang menunjukkan adanya abnormalitas sel-sel imun. Penghitungan jumlah sel TCD4, sel TCD8, sel B, dan neutrofil mengalami penurunan.^{20,21} Pada penyelidikan lebih lanjut, granulosit pada neutrofil menurun, sehingga mengganggu respon imun non spesifik yaitu pembentukan ROS dan aktivitas fagositosis.²¹ ISPA berulang menjadi tanda peringatan adanya imunodefisiensi primer.²⁰

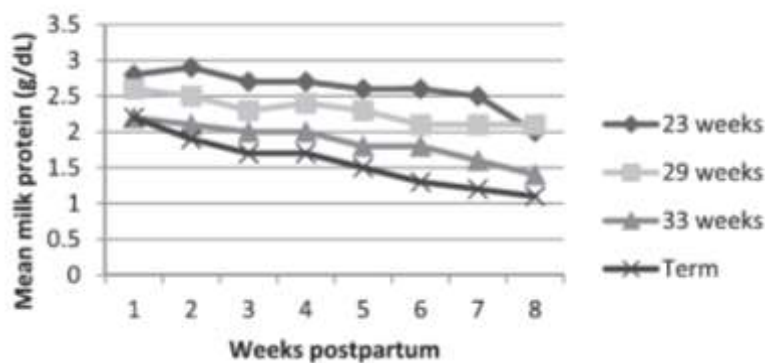
Sementara itu, studi pada mencit yang diinfeksi RSV menunjukkan adanya hipersensitivitas pada saluran pernapasan dan inflamasi kronik. Studi pada mencit dan manusia menunjukkan bahwa produksi IL-10 lokal menjadi kunci mekanisme hipersensitivitas ini. Hipersensitivitas pada awal kehidupan mengakibatkan remodelling pada sistem pernapasan pada usia selanjutnya.²²

ISPA berulang dapat menjadi petanda adanya imunodefisiensi. Ditambah lagi dengan mekanisme predisposisi infeksi virus pada infeksi *S. pneumoniae*, ISPA berulang berperan dalam pembukaan barier reseptor pada nasofaring.⁵⁴

2.6.2. Pemberian ASI

ASI memberikan nutrisi sekaligus transfer antibodi dari ibu pada bayi. Makronutrien yang paling banyak terkandung pada ASI adalah protein (0,9-1,2 g/dL), lemak (3,2-3,6 g/dL), dan laktosa (6,7-7,8 g/dL). Setelahnya, kandungan lemak menjadi lebih banyak. Protein pada ASI paling banyak berupa kasein, laktalbumin, laktoferrin, IgA sekretori, dan albumin serum. Zat-zat non protein lainnya terkandung sekitar 25% ASI, yaitu berupa urea, asam urat, kreatinin, keratin, asam amino, dan nukleotida. Sedangkan lemak terdiri dari asam oleat dan asam palmitat.

Kandungan protein ASI berubah setiap fasenya. Kadar protein paling banyak adalah pada minggu-minggu awal setelah melahirkan. Pada minggu ke-4 hingga minggu ke-6, kadar protein dalam ASI akan menurun. Selain itu, penelitian menunjukkan pada ibu yang melahirkan preterm, ASI mengandung komposisi protein lebih banyak dibandingkan dengan ibu yang melahirkan aterm.



Tabel 4. Rata-rata protein ASI (g/dL) pada minggu postpartum²⁴

Antibodi yang ditransfer dari ibu ke bayi menjadi imunisasi pasif alami. Selain IgA, terdapat juga faktor protektif infeksi lain yaitu lysozim dan laktoferin.

Pada bayi yang belum mendapat imunisasi, pemberian ASI menjadi faktor penting dalam proteksi awal terhadap infeksi.²⁴

Menyusui eksklusif adalah tidak memberi makan bayi atau minuman lain, selain menyusui (kecuali obat-obatan, vitamin, dan mineral tetes).⁵⁵ WHO (2001) merekomendasikan ASI eksklusif dilaksanakan selama enam bulan.⁵⁶ Pada penelitian di Lombok, ASI eksklusif mengurangi risiko kolonisasi *S. pneumoniae* pada anak sehat.⁸

2.6.3. Paparan Asap Rokok

Asap rokok mengandung lebih dari 7300 zat kimia yang terdistribusi dalam gas dan partikulat tar. Zat toksik lain yang terkandung dalam rokok ialah nikotin, karbon monoksida, nitrit oksida, hidrogen sianida, dan berbagai logam berat pro-oksidatif. Gas dan tar tersebut diperkirakan terkandung sebanyak 10^{15} /kepuluan, serta zat radikal oksidatif sebesar 10^{17} /gram.¹⁹

Menurut Permenkes No 188/MENKES/PB/I/2011, perokok pasif merupakan orang yang bukan perokok namun terpaksa menghisap dan menghirup asap rokok yang dikeluarkan oleh perokok.⁵⁷ Paparan asap rokok merupakan faktor risiko terjadinya kolonisasi *S. pneumoniae*⁹ dan infeksi saluran pernapasan. Zat-zat tersebut membuat proses inflamasi kronik, merusak sel epitel, dan defek sistem imun.¹⁹

2.6.4. Kepadatan Hunian

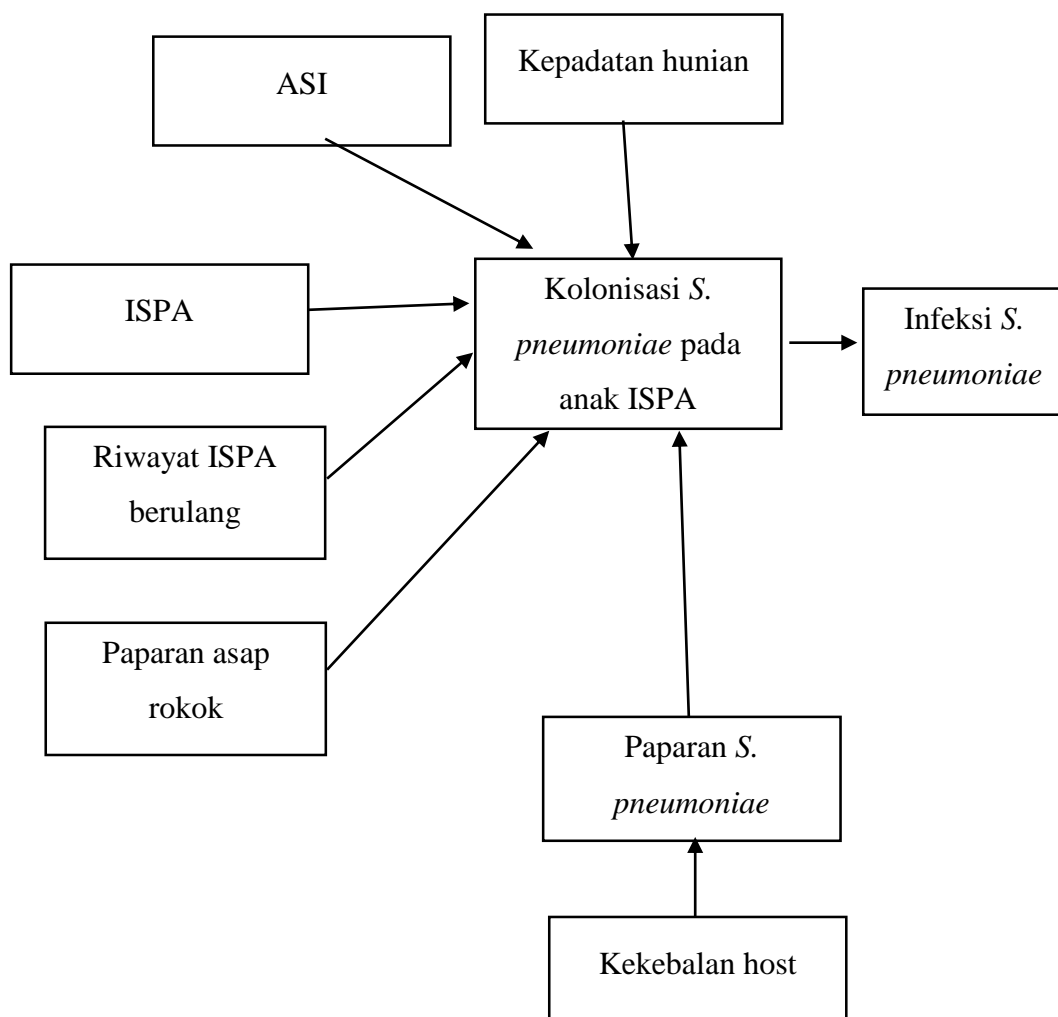
Transmisi kuman *S. pneumoniae* terjadi secara horisontal. Kepadatan suatu wilayah diukur dengan luas perumahan atau jumlah manusia yang tinggal di suatu

tempat. Semakin padat wilayah, semakin meningkat kemungkinan transmisi horisontal pneumokokus.²⁵

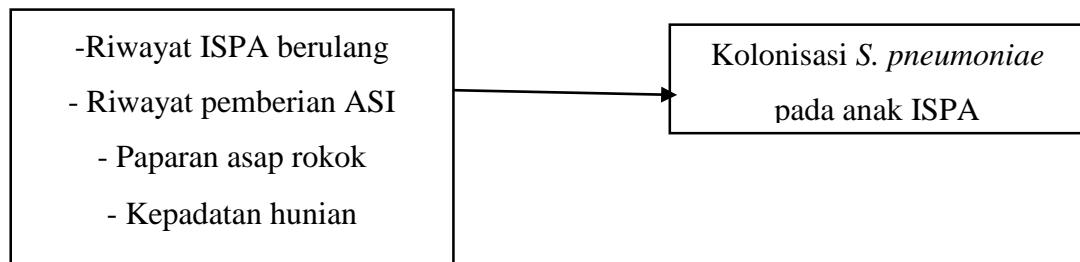
Kepadatan hunian juga terbukti menjadi faktor risiko kolonisasi *S. pneumoniae* pada anak sehat.⁹ Rumah dikatakan padat huni apabila ruang untuk tidur luasnya lebih dari 8 meter persegi⁵⁸ atau satu ruang dihuni oleh 2,5 orang.⁵⁹

2.7 Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah diuraikan dapat disusun kerangka teori sebagai berikut



2.8 Kerangka Konsep



Peneliti mengambil variabel di atas sebagai variabel yang diteliti karena memungkinkan untuk dapat dilakukan pengukuran. Faktor lain tidak diteliti karena keterbatasan peneliti.

2.9 Hipotesis

Riwayat ISPA berulang, riwayat pemberian ASI, paparan asap rokok, dan kepadatan hunian merupakan faktor risiko pola kolonisasi *Streptococcus pneumoniae* di nasofaring balita dengan ISPA.