



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

**Typhoid fever : aspects of environment, host and pathogen interaction**  
Ali, S.

**Citation**

Ali, S. (2006, November 2). *Typhoid fever : aspects of environment, host and pathogen interaction*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4965>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4965>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Pembahasan Umum

116 Tesis ini menggambarkan peran dari faktor lingkungan dan genetik inang serta karakteristik dari patogen sebagai determinan interaktif dari terjadinya demam tifoid atau paratifoid. Ahli epidemiologi JR Paul (Clinical Epidemiology, 1966) menggunakan perumpamaan dalam Matius 13:3-8, menyatakan bahwa penyakit infeksi dapat dianggap sebagai triad “ bibit, lahan dan iklim”. Pada demam tifoid, *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* adalah bibitnya, inang dan lingkungan adalah lahan dan iklimnya. Ketiganya secara bersama-sama menentukan kemampuan patogen untuk berkembang di dalam populasi. *S. typhi* dan *S. paratyphi* menyebabkan infeksi sistemik yang berat hingga berminggu-minggu sehingga merupakan patogen khusus dalam *Salmonellae* yang sebagian besar hanya menyebabkan gastro-enteritis yang akan sembuh sendiri, atau menyebabkan bakterimia dan/atau infeksi fokal yang menyerang secara khusus individu dengan kelainan imunologi. *Salmonella typhi* menjadi unik karena hanya mempunyai satu inang, yaitu manusia, sementara *S. paratyphi* juga dapat menyerang ternak. Sebagian kecil dari penderita tifoid juga dapat menjadi karier kronik, yaitu mereka mengekskresikan bakteri di dalam tinja untuk bertahun-tahun tanpa ada gejala. Karier kronik dan ekskresi sementara oleh pasien merupakan satu-satunya sumber dari penularan *S. typhi*. Walaupun rantai penularan fekal-oral *S. typhi* dan *S. paratyphi* telah banyak dipelajari, aspek khusus dalam situasi tertentu yang merupakan elemen kritis dalam penularan belumlah banyak dipelajari. Pengetahuan terinci untuk determinan penyakit ini, penting dalam merancang intervensi publik yang efektif. Karena itu perspektif mengenai demam tifoid dan paratifoid tersebut menjadi dasar dalam tesis ini serta penelitian penyakit demam tifoid dan paratifoid di Jatinegara, Jakarta untuk memberikan bukti empiris terhadap kemungkinan pengendalian demam tifoid dan paratifoid.

### Faktor lingkungan dan demam tifoid serta paratifoid di Jakarta

Kebanyakan dari kota-kota yang tumbuh pesat berada di negara berkembang. Jakarta dengan populasi lebih dari 12 juta orang merupakan salah satu dari 10 wilayah perkotaan terbesar di dunia. Dalam dekade ke depan, populasi Jakarta diramalkan tumbuh sepertiga dan akan melampaui megapolis seperti Kalkuta dan Buenos Aires. Kecamatan Jatinegara yang menjadi daerah penelitian terletak di Jakarta Timur dan mempunyai populasi 300.000 orang yang hidup dalam area 10,6 km<sup>2</sup>. Wilayah urban ini dipilih karena sebagian dari wilayah ini, misalnya Kelurahan Kampung Melayu, merupakan tipikal daerah pemukiman kumuh dengan infrastruktur yang buruk dibatasi oleh sungai di dalam kota. Di wilayah ini, masalah kesehatan yang ada terkait dengan kemiskinan, tidak tersedianya sistem pembuangan limbah manusia dan air sehat, serta infrastruktur yang buruk. Buruknya sistem pengairan dan pembuangan limbah serta fakta bahwa sebagian Jatinegara terletak

di bawah permukaan laut menyebabkan banjir tahunan pada daerah bantaran sungai yang padat. Bagian lain dari Kecamatan Jatinegara adalah daerah yang cukup baik dilengkapi dengan sistem pengairan serta pembuangan limbah manusia yang lebih tertata serta dihuni oleh populasi kelas menengah. Dengan demikian Kecamatan Jatinegara ini mempunyai lingkungan dan populasi dari kelas sosial ekonomi bawah dan menengah serta mewakili spektrum permasalahan air sehat, sistem pembuangan limbah, infrastruktur, masalah banjir dan padatnya penduduk di Jakarta.

Pada beberapa bagian di Jakarta, sanitasi yang buruk dan lingkungan yang kotor merupakan masalah kesehatan yang serius. Sayangnya, hanya sedikit penelitian yang memperdalam hal ini. Penelitian mengenai penularan demam tifoid dan paratifoid yang disebarkan melalui makanan dan minuman pada **Bab Dua**, menemukan bahwa kebanyakan dokter melakukan diagnosis berlebih penyakit ini sampai sepuluh kali karena mereka jarang melakukan kultur darah yang akan memastikan atau menyangkal diagnosis. Dengan demikian surveilans populasi akan menguntungkan dalam *insight* dan peningkatan kemampuan diagnosis klinis individual. Dalam area Jatinegara, ditemukan faktor resiko utama untuk penyebaran demam tifoid terkait dengan rumah tangga, seperti adanya kasus baru dalam rumah dan berbagi makanan dari piring yang sama, terutama di dalam keluarga yang tidak menggunakan sabun untuk mencuci tangan dan tidak mempunyai jamban yang layak.

117

Oleh karena terus berlanjutnya dampak dari krisis ekonomi Asia pada tahun 1997, semakin banyak populasi yang mengandalkan asupan makanan dari penjaja makanan. Seperti yang diuraikan dalam **Bab Dua** dan **Bab Tiga**, fenomena ini berperan dalam kenaikan relatif penyebaran *S. paratyphi*, patogen penyebab demam paratifoid, bila dibandingkan dengan *S. typhi*. Faktor lainnya yang dihubungkan dengan demam paratifoid adalah kebanjiran. Pola penularan yang berbeda antara *S. typhi* dan *S. paratyphi* menyimpulkan bahwa penanganan tunggal masalah kesehatan masyarakat untuk mengendalikan demam enterik (demam tifoid dan paratifoid) patut dipertanyakan. Temuan di atas mengilustrasikan kebutuhan untuk peningkatan surveilans penyakit secara keseluruhan dan diagnosis klinis individual sebelum melakukan kampanye mahal dalam mengatasi masalah kesehatan masyarakat. Untuk mengatasi masalah kesehatan lingkungan di Jakarta akan menyebabkan komitmen bagi pendanaan penelitian kesehatan masyarakat melalui survei, pemantauan dan karakterisasi dari masalah serta pendanaan infrastruktur (seperti air sehat, sanitasi dan sistem pembuangan limbah) dibutuhkan untuk mengatasi masalah ini. Di samping intervensi terhadap infrastruktur yang mahal serta membutuhkan masukan dari berbagai institusi, intervensi sederhana dalam kebiasaan hygiene penduduk seperti mempromosikan cuci tangan yang adekuat serta mendidihkan air minum juga harus ditekankan dan dapat memberikan dampak segera terhadap penyebaran dari berbagai penyakit infeksi, termasuk demam tifoid. Sebagai contoh, sebagaimana telah diuraikan literatur medis dan juga disimpulkan dalam penelitian kami, pasien dengan demam tifoid atau paratifoid

akan mengeluarkan bakteri dalam tinja mereka berminggu-minggu sampai berbulan-bulan setelah episode akut. Dengan demikian, kombinasi dari ekskresi bakteri jangka panjang, pencucian tangan sebelum mengolah makanan atau makan yang tidak adekuat, serta berbagi makanan dari piring yang sama akan memfasilitasi penularan di dalam rumah tangga. Walau demikian, hal ini dapat dicegah dengan meningkatkan level higiene perorangan dan higiene mengolah makanan. Sebagai catatan, peningkatan relatif kasus demam paratifoid juga mempertanyakan kebutuhan akan imunisasi massal dengan vaksin yang hanya akan memberikan perlindungan sementara terhadap *S. typhi*.

118 Konsisten dengan peran penjaja makanan dalam menyebarkan pathogen, penelitian mengenai hal ini dalam **Bab Tiga** menunjukkan dalam suatu waktu tertentu, satu dari dua puluh lima penjaja makanan mengekskresikan bakteri *Salmonella* dalam tinjanya. Dalam pengamatan kami, pengolah makanan yang dijajakan di jalan mempunyai kebiasaan mencuci tangan yang lebih buruk serta lebih sering menjamah makanan secara langsung dibandingkan dengan pengolah makanan di restoran. Pada pemeriksaan tinja, banyak dijumpai infestasi parasit usus pada penjaja makanan ini. Hal ini juga menguatkan kesimpulan buruknya higiene pengolahan makanan. Terlebih, kami juga menemukan sampel air yang dipakai untuk minum, mencuci piring serta es yang dipakai untuk mencampur minuman seringkali mengandung bakteri coliform, suatu marker yang umum dipakai untuk kontaminasi tinja. Dengan demikian, berbagai faktor yang terkait higiene perorangan dan higiene pengolahan makanan berperan untuk transmisi penyakit yang disebarkan melalui makanan atau minuman termasuk penyakit indikator yang menjadi fokus penelitian ini, demam tifoid dan paratifoid.

Banyak dari faktor risiko penyebaran penyakit yang telah disebutkan di atas dapat dihentikan dengan intervensi sederhana dan murah terfokus pada penjaja makanan, mis, instruksi untuk mencuci tangan dengan baik serta higiene mengolah makanan yang lebih baik, penggantian air mencuci piring yang lebih baik dan penggunaan sabun cuci di dalam air untuk mencuci piring. Dengan demikian usaha pencegahan penularan ini perlu dilakukan bersama. Perhatian juga harus diberikan kepada penjaja air keliling. Seringkali air yang dijajakan ini didapat dari pipa perusahaan air minum yang bocor atau ilegal, walaupun air ini tetap aman kalau telah dididihkan. Perhatian juga perlu diberikan kepada es untuk konsumsi yang seharusnya dibuat dengan mendinginkan air yang telah dididihkan untuk mengurangi risiko penyebaran penyakit yang ditularkan oleh air. Secara keseluruhan, diperlukan kendali mutu menyeluruh terhadap makanan dan minuman di Jakarta.

### **Faktor genetik inang serta demam tifoid dan paratifoid di Jakarta**

Setelah memasuki inang melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi, *S. typhi* dan *S. paratyphi* harus menghindari mikroorganisme lain untuk bersaing dalam mendapatkan

makanan dan tempat perlekatan pada mukosa, mendapatkan tempat memasuki tubuh, menghindari mekanisme pertahanan non-spesifik dari inang, menemukan tempat uniknya di dalam sistem fagosit mononuclear, mampu bertahan dan bereplikasi, serta pada akhirnya keluar dari inang dan disebarkan ke inang lain yang rentan.

Banyak dari fungsi ini tergantung dari protein inang yang terdapat dalam berbagai bentuk polimorfisme di dalam populasi. Dengan demikian, tergantung dari latar belakang genetiknya, seseorang dapat bervariasi dalam faktor-faktor ini, sebagaimana variasi dalam golongan darah. Dalam mempelajari faktor genetik inang dalam penyakit infeksi ini, penting dibedakan faktor-faktor yang mengontrol proses mendapatkan penyakit, seperti faktor-faktor yang terkait dengan kerentanan terhadap demam tifoid dan paratifoid, serta faktor-faktor yang menentukan berat-ringannya suatu penyakit setelah bakteri berhasil masuk ke dalam tubuh dan menemukan tempat khususnya. Untuk menjawab pertanyaan pertama, seluruh kasus dalam populasi tertentu harus dikumpulkan baik yang dirawat di rumah sakit maupun tidak, dan variasi di dalam gen kandidat yang relevan dianalisa dengan menggunakan kelompok kontrol dalam masyarakat yang tidak menderita penyakit tersebut. Untuk menjawab pertanyaan kedua, kasus-kasus, baik yang dirawat di rumah sakit atau yang diobati sebagai pasien rawat jalan, harus dianalisa derajat berat-ringannya perjalanan penyakit yang diderita.

119

Peran dari protein *pro-inflammatory* seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, TNFR1, IFN- $\gamma$ R1, IL-1R, CASP1 dan CRP dalam menginduksi ekspresi berbagai gen dan sintesa dari beberapa protein yang dapat menginduksi perubahan radang akut dan kronik telah lama diketahui. Walau beberapa dari polimorfisme ini telah dilaporkan berasosiasi dengan berbagai penyakit infeksi, kami tidak menemukan asosiasi dari polimorfisme ini dengan demam tifoid atau paratifoid (**Bab Empat**). Sebagai contoh, sebuah laporan dari Vietnam mengasosiasikan alel TNFA-308\*A dengan kerentanan terhadap demam tifoid. Di Indonesia, prevalensi dari polimorfisme -238 and -308 di daerah promotor dari gen yang mengkode untuk TNF- $\alpha$  pada pasien dengan demam tifoid dan paratifoid tidak berbeda dari kontrol masyarakat yang dipilih secara acak. Perekrutan pasien demam tifoid yang dirawat di rumah sakit di Vietnam dibandingkan dengan perekrutan pasien demam tifoid dan paratifoid yang didapat dari penelitian surveilans berbasis masyarakat di Jakarta mengisyaratkan alel TNFA-308\*A khususnya mungkin lebih berperan dalam menentukan perjalanan penyakit dan berat-ringannya perjalanan penyakit yang hingga membutuhkan perawatan rumah sakit, namun tidak menentukan kerentanan untuk mendapatkan demam tifoid dan paratifoid. Jelaslah, bahwa variasi gen ini lebih berperan dalam menentukan berat-ringannya perjalanan penyakit seseorang setelah terinfeksi, dibanding dengan menentukan apakah seseorang akan menjadi sakit setelah terpapar. Beberapa dari polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs) lainnya dalam gen *pro-inflammatory* yang dipelajari mempunyai frekuensi alel minor yang sangat rendah, misalnya, dua SNPs di IL1R tidak dijumpai dalam populasi

penelitian ini, baik pada kasus maupun kontrol. Dengan demikian, untuk memperoleh daya statistik yang memungkinkan terdeteksinya hubungan dari SNPs ini dengan demam tifoid, dibutuhkan jumlah sampel populasi yang lebih besar, baik kasus maupun kontrol.

120

Disamping gen-gen *pro-inflammatory*, polimorfisme lainnya pada gen inang menarik untuk dipelajari sehubungan dengan kerentanan atau berat-ringannya penyakit demam tifoid yang diderita. Salah satu kompleks gen yang menarik adalah *PARK2/PACRG*, diuraikan dalam **Bab Lima**. Polimorfisme *PARK2/PACRG* telah dihubungkan dengan penyakit kusta, sebuah patogen intraseluler lain yang mempunyai kemiripan dengan *Salmonella* dalam beberapa aspek reaksi imun inang. Produk gen dari *PARK2/PACRG* mempunyai peran dalam *polyubiquitination* dan degradasi protein oleh proteasom. Jalur ini sering berperan dalam mengatasi protein bakteri yang bersifat toksik dan mengganggu fungsi normal dari sel, dengan memecahnya menjadi molekul yang tidak berbahaya. Dari keempat SNPs pada daerah *PARK2/PACRG*, *PARKS\_e01(-2599)* ditemukan mempunyai hubungan dengan demam tifoid, sementara ketiga polimorfisme lainnya, *PARK2\_e01(-697)*, *rs1333955* dan *rs1040079* tidak berhubungan dengan demam tifoid. Secara kebetulan, *PARK2\_e01(-2599)* juga merupakan polimorfisme yang mempunyai asosiasi paling kuat dengan penyakit kusta. Sampai saat ini belum jelas diketahui apakah jalur proteasom-ubiquitin berperan dalam infeksi *S. typhi* dan *S. paratyphi*. Walau demikian, beberapa hipotesa telah disusun berdasarkan model *in vitro* yang menghubungkan jalur ini ke mekanisme penghindaran dari *Salmonella*. Model pertama membuktikan bahwa invasi *Salmonella* ke dalam sel epitel dari inang membutuhkan aktivasi Cdc-42 dan Rac1 yang reversibel oleh protein bakteri yang dikenal sebagai SopE dan SptP. Stabilisasi SopE dengan menghambat proteasom akan mencegah pemulihan sel setelah infeksi bakteri sehingga memungkinkan bertahannya lingkungan yang menguntungkan bakteri untuk bereplikasi atau menghindari mekanisme pertahanan inang. Penelitian kedua menemukan bahwa strain *Salmonella non-virulen* berinteraksi dengan epitel manusia untuk mereduksi sintesa dari molekul efektor peradangan yang dicetuskan oleh berbagai stimulus *pro-inflammatory*. Reduksi ini ditimbulkan oleh fosforilasi I $\kappa$ B- $\alpha$  dan reduksi dari *polyubiquitination* I $\kappa$ B- $\alpha$ . Mekanisme ini penting dalam interaksi antara *Salmonella* dengan sel inang sehingga, perubahan kecil dari mekanisme ini dapat menjelaskan asosiasi dari polimorfisme *PARK2/PACRG* dengan demam tifoid dan paratifoid. Untuk menjelaskan konsekuensi patofisiologi yang tepat dari polimorfisme *PARK2/PACRG* dalam infeksi *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*, diperlukan suatu penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak. Sebuah molekul yang menarik dalam infeksi tifoid dan paratifoid adalah *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR). CFTR adalah sebuah kanal klorida yang terpengaruhi (biasanya tidak ada) pada pasien dengan *cystic fibrosis*. Percobaan *in vitro* mengisyaratkan *S. typhi* menggunakan protein CFTR sebagai tempat masuk di dalam

usus, yaitu untuk mendapatkan perlekatan kepada sel mukosa gastrointestinal. Jelaslah, perlekatan ini mendahului invasi dari sel mukosa, dan kemampuan untuk melekat ini penting untuk memulai demam tifoid. Hal ini menimbulkan hipotesis menarik, yaitu demam tifoid mungkin merupakan hal yang menyebabkan bertahannya mutasi CFTR di dalam populasi, yaitu dengan memberikan ketahanan lebih terhadap penyakit yang berbahaya pada masa kanak-kanak kepada karier heterozigotnya (3% populasi), karena karier hanya mengekspresikan separuh dari jumlah normal CFTR pada sel membran (diuraikan pada **Bab Enam**). Pada analisa terhadap mutasi CFTR yang paling umum  $\Delta F508$  (mutasi yang dijumpai pada 30-75% populasi di Eropa Barat), tidak dijumpai adanya kasus, kontrol demam, maupun kontrol acak pada komunitas yang mempunyai mutasi ini. Penelusuran lebih lanjut mengisyaratkan bahwa *cystic fibrosis* merupakan penyakit yang jarang di Indonesia. Karena itulah, polimorfisme tambahan dalam gen CFTR harus diidentifikasi dan diteliti dalam hubungannya dengan demam tifoid dan paratifoid. Sebuah polimorfisme dalam bentuk jumlah pengulangan CA di *microsatellites* IVS17bCA dan IVS8CA di daerah intron ditemukan pada populasi penelitian dalam frekuensi memadai untuk analisa secara bermakna. Pada IVS17bCA, pengulangan 13 CA merupakan alel dominan dengan prevalensi 94%, sehingga marker ini tidak cocok (kurang polimorfik) untuk diferensiasi di antara kelompok-kelompok tersebut. *Microsatellite* kedua yang dipelajari, IVSbCA, mempunyai 2 alel utama 181(CA<sub>16</sub>) dan 183 (CA<sub>17</sub>) yang ditemukan mempunyai efek perlindungan terhadap demam tifoid, bila dibandingkan dengan alel lain pada marker ini. Penemuan ini mengisyaratkan bahwa walaupun mutasi  $\Delta F508$  tidak dapat ditemukan pada populasi penelitian sehingga hipotesa mengenai hubungan protein ini dengan demam tifoid tidak dapat disangkal atau dikonfirmasi, protein CFTR memang memainkan peran dalam infeksi *Salmonella typhi*. Pada penelitian lanjutan, hubungan antara alel 181(CA<sub>16</sub>) dan 183(CA<sub>17</sub>) dan pengurangan risiko untuk mendapatkan demam tifoid dapat dipelajari secara *in vitro* dengan menganalisa keseluruhan protein CFTR pada kasus-kasus spesifik ini, baik dengan melakukan *sequencing* maupun dengan menentukan gangguan fungsional (misalnya dengan mengukur kemampuan melekat dan masuknya *S. typhi* ke dalam sel dengan CFTR<sup>-/-</sup>).

121

Dengan mempertimbangkan data genetik di atas, tampaknya kerentanan seseorang terhadap infeksi *S. typhi* kurang terkait dengan respon *pro-inflammatory* terhadap bakteri, tetapi lebih kepada hasil interaksi *S. typhi* dengan isi usus dan sel mukosa serta internalisasinya. Sebuah hipotesa dapat disusun, yaitu apakah setelah sebuah inokulum efektif masuk ke dalam tubuh, reaksi imun akan beraksi sesuai programnya dan walaupun terkait dengan berat-ringannya perjalanan penyakit, respon peradangan ini tidak menentukan apakah seseorang akan menjadi demam atau tidak (yaitu mendapatkan demam tifoid atau tidak), walaupun waktu yang dibutuhkan untuk menunjukkan gejala demam ini berbeda-beda. Jelaslah bahwa internalisasi dari sebuah inokulum yang efektif dipengaruhi



oleh beberapa faktor, termasuk polimorfisme pada CFTR dan kemampuan sel epitel untuk membatasi atau memprosmosikan pertumbuhan intraseluler dan pelintasan transmukosal dari *S. typhi*, sebagaimana diisyaratkan antara lain oleh peran polimorfisme PARK2\_e01(-2599) pada gen PARK2/PACRG.

122 Laporan mengenai rendahnya prevalensi dari *cystic fibrosis* di Indonesia dan tidak dijumpainya mutasi  $\Delta F508$  menggarisbawahi potensi perbedaan faktor inang di antara berbagai kelompok etnik. Penelitian mengenai genetik, terutama mengenai variasi dari polimorfisme spesifik di populasi Indonesia sendiri masih sangat terbatas, sementara kebanyakan penelitian dilakukan di negara-negara Barat. Frekuensi dari polimorfisme pada penelitian-penelitian ini tampaknya berbeda dari populasi penelitian kami di Indonesia, sehingga penelitian lanjutan terhadap berbagai variasi polimorfisme yang terkait dengan berbagai penyakit infeksi umum di Indonesia menjadi sangat menarik. Karena beberapa polimorfisme mempunyai frekuensi yang sangat rendah, penelitian-penelitian ini seyogyanya mengikutsertakan kasus dan kontrol dalam jumlah besar sehingga didapatkan daya statistik yang cukup untuk memperoleh suatu asosiasi antara faktor genetik inang dengan kerentanan atau perjalanan penyakit dari suatu penyakit.

### **Faktor bakteri dan demam tifoid serta paratifoid di Jakarta**

*Salmonella typhi* yang saat ini beredar telah diperkirakan merupakan klon yang baru berusia sekitar 50.000 tahun. Penemuan bahwa *S. paratyphi* A mengandung lebih sedikit pseudogen dibanding dengan *S. typhi* mengisyaratkan bahwa *S. paratyphi* hadir kemudian, dengan berasumsikan akumulasi dari pseudogen pada kedua serovar mempunyai kecepatan yang sama. Pada **Bab Tujuh** kami melakukan validasi dengan metode AFLP untuk mempelajari hubungan dari isolate *S. typhi* dan *S. paratyphi* dari hasil penelitian kami. Hasil analisa ini menunjukkan sedikitnya variasi antara isolat bakteri yang berhasil dikumpulkan selama periode dua tahun penelitian ini. Profil AFLP ini juga bersesuaian dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa *Salmonella paratyphi* A bahkan lebih homogen dibandingkan dengan *Salmonella typhi* (tercermin pada tingkatan pengelompokkan 89% vs 85%). Disamping menentukan profil AFLP, isolat *S. typhi* dan *S. paratyphi* A juga dikelompokkan berdasarkan kerentanan mereka terhadap berbagai antibiotik yang berbeda serta berdasarkan profil biokimiawinya. Hasil analisa dari strain berdasarkan zona inhibisi antibiotik pada metode difusi cakram dan sifat-sifat biokimiawi ini lagi-lagi tidak memperlihatkan perbedaan bermakna di antara isolat-isolat ini, menunjukkan bahwa tidak hanya analisa AFLP, tapi juga pemeriksaan standar fenotip dari strain hanya mempunyai peran yang kecil untuk analisa kejadian luar biasa penyakit ini.

*Salmonella typhi* yang *multi-drug resistant* merupakan masalah kesehatan yang serius di berbagai benua Asia, termasuk Vietnam, Pakistan dan India. Walau demikian, kami hanya



menemukan beberapa strain yang resisten terhadap antibiotik pada penelitian kami ini. Dengan demikian skema pemberian antibiotik untuk mengobati demam tifoid dan paratifoid di Indonesia masih cukup luas dan mencakup antibiotika lini pertama seperti ampisilin dan amoksisilin. Absennya *S. typhi* yang *multi-drug resistant* di Indonesia mungkin terkait dengan isolasi geografis yang ada. Indonesia merupakan negara kepulauan dengan batas negara kebanyakan berupa lautan yang tidak dapat dihuni, dengan pengecualian di Kalimantan yang berbatasan dengan Malaysia Timur di bagian Utara, Papua yang berbatasan dengan Papua New Guinea di bagian Timur, serta Timor yang berbatasan dengan Timor Leste di bagian Utara. Di Malaysia Timur dan Papua New Guinea, *Salmonella* dengan *multi-drug resistant* belumlah merupakan masalah, sementara data mengenai *Salmonella* yang *multi-drug resistant* di Timor Leste sampai saat ini belum ada. Karakteristik geografis yang spesifik untuk Indonesia ini yang mungkin merupakan hambatan bagi penyebaran strain *Salmonella* dengan *multi-drug resistant* dari negara seperti Vietnam, India atau Pakistan, terutama dalam kaitannya dengan tatanan epidemiologi dimana penyebaran bakteri terutama terjadi di antara anggota keluarga atau karier kronik yang tidak terpapar dengan antibiotik. Transportasi udara dari dan menuju negara-negara dengan risiko tinggi saat ini masih merupakan moda yang mahal sehingga belum merupakan ancaman bagi tersebarnya strain *multi-drug resistant* ini. Penyebaran *S. typhi* di dalam rumah tangga, berasal dari anggota keluarga yang dalam tahap penyembuhan dan karier kronik dan bukan dalam tatanan rumah sakit atau kejadian luar biasa skala luas juga mendukung kesimpulan di atas. Kebanyakan orang dalam area penelitian pergi ke unit kesehatan lini pertama dimana pemberian antibiotik seringkali dilakukan tanpa melalui uji sensitivitas antibiotik; antibiotik yang diberikan umumnya adalah kloramfenikol atau kotrimoksazol. Banyak orang seringkali tidak mendapatkan pengobatan yang memadai disebabkan masalah keuangan dan hanya mendapatkan antibiotik untuk waktu yang singkat. Mengingat banyaknya kemiripan antara pelayanan kesehatan di Indonesia dengan negara-negara dimana *S. typhi* yang *multi-drug resistant* banyak dijumpai, serta belum adanya pemahaman yang baik mengapa strain tersebut masih jarang dijumpai di Indonesia, penyebaran *Salmonella* yang *multi-drug resistant* (juga bakteri lainnya) tetap merupakan ancaman dalam masa yang akan datang. Untuk itu pengobatan demam tifoid dan paratifoid yang adekuat dengan antibiotik yang sesuai haruslah dipromosikan oleh para dokter di Indonesia. Secara umum, isolat *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* A dari Jatinegara sangatlah homogen. Sifat homogen ini selain tampak pada karakteristik fenotip sebagaimana ditunjukkan dalam profil biokimia dan sensitivitas terhadap antibiotik juga tampak dalam karakteristik genotip melalui analisa AFLP. Sifat homogen ini mungkin merupakan cerminan dari tingkat adaptasi serovar-serovar ini terhadap inang yang sangat tinggi, sehingga hanya memungkinkan variasi yang kecil sebelum bakteri kehilangan kemampuannya untuk menginfeksi manusia. Sebagai alternatif, kurangnya variasi ini

mempunyai penjelasan lain dengan kemungkinan yang kecil, seperti adanya sumber infeksi tunggal bersama (kemungkinan ini kecil karena pengambilan sampel dilakukan selama dua tahun dan kasus-kasus tersebar secara acak di dalam area penelitian). Walau demikian, penjelasan yang lebih mungkin adalah *typing* dari *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* membutuhkan teknik molekuler baru untuk analisa strain sehingga dapat menghasilkan perbedaan antar isolate. Salah satu metode yang cukup menjanjikan adalah dengan memakai *pulse-field gel electrophoresis*.

### Catatan penutup

124

*Salmonella* dahulu dianggap sebagai ancaman bagi masyarakat. Di negara Barat yang saat ini telah maju, demam tifoid mempunyai prevalensi tertinggi di akhir abad ke sembilan belas pada akhir periode urbanisasi dan industrialisasi. Seperti juga tifus, demam tifoid dianggap sebagai penyakit yang terkait dengan kurangnya higiene dan kotor. Situasi ini mengalami perbaikan dengan diperkenalkannya sistem pembuangan limbah kota dan kesadaran akan pentingnya higiene pribadi dan makanan, bahkan sebelum vaksinasi dan antibiotik diperkenalkan. Pembangunan sistem pengolahan air terpusat dan distribusi air minum ke sebagian besar dari kota secara paradoks menimbulkan beberapa kejadian epidemi demam tifoid yang menyebar melalui air minum, karena pada masa awal tersebut, hanya sedikit tindakan yang dilakukan untuk mencegah kontaminasi tinja ke dalam sumber air, penampungannya serta pipa distribusinya. Penyaringan dan klorinasi air mengatasi masalah ini. Kemudian, masalah karier kronik demam tifoid dikenali dan diatasi dengan melakukan penyelidikan kejadian luar biasa serta melakukan pengobatan individual pada sasaran-sasaran tertentu. Selama abad berikutnya, tindakan-tindakan ini praktis telah mengeliminasi demam tifoid sebagai penyakit endemik di negara-negara Barat. Sebagai catatan, mulainya pemakaian antibiotik dan vaksinasi hanya mempunyai peran yang kecil dalam proses ini. Menarik bahwa faktor-faktor tadi saat ini juga dijumpai di Jakarta. Hasil temuan saat ini mengenai adanya kenaikan relatif dari prevalensi demam paratifoid dibanding demam tifoid tampaknya merupakan cerminan perubahan situasi sosial ekonomi dan meningkatnya konsumsi sumber makanan murah dari penjaja makanan, sehingga menggarisbawahi isu bahwa prevalensi demam tifoid dan paratifoid mencerminkan tahapan perkembangan dalam masyarakat, yang dalam hal ini megapolis Jakarta, dengan berbagai masalah kesehatan yang terkait dengan kemiskinan, polusi, banjir, tidak memadainya sistem pembuangan limbah dan kotoran manusia, serta kurangnya higiene dan air sehat. Tampaknya, seperti juga yang terjadi di masyarakat Barat abad yang lalu, penyelesaian masalah kesehatan lingkungan di Jakarta akan membutuhkan komitmen untuk mendanai surveilans penyakit, pendirian fasilitas kesehatan primer untuk pengobatan dan vaksinasi individu-individu tertentu, misalnya anggota keluarga yang berisiko karena ada yang mengekskresikan *S. typhi* dalam tinjanya, pendidikan kesehatan dan higiene di sekolah-

sekolah, serta dana yang besar untuk pembangunan infrastruktur yang dibutuhkan untuk mengatasi masalah-masalah di masa yang akan datang. Karakteristik daerah penelitian seperti tingkatan sosial-ekonomi, kondisi tempat tinggal dan perilaku higiene masyarakat juga dapat dijumpai pada berbagai megapolis dengan masalah urbanisasi di negara-negara berkembang.

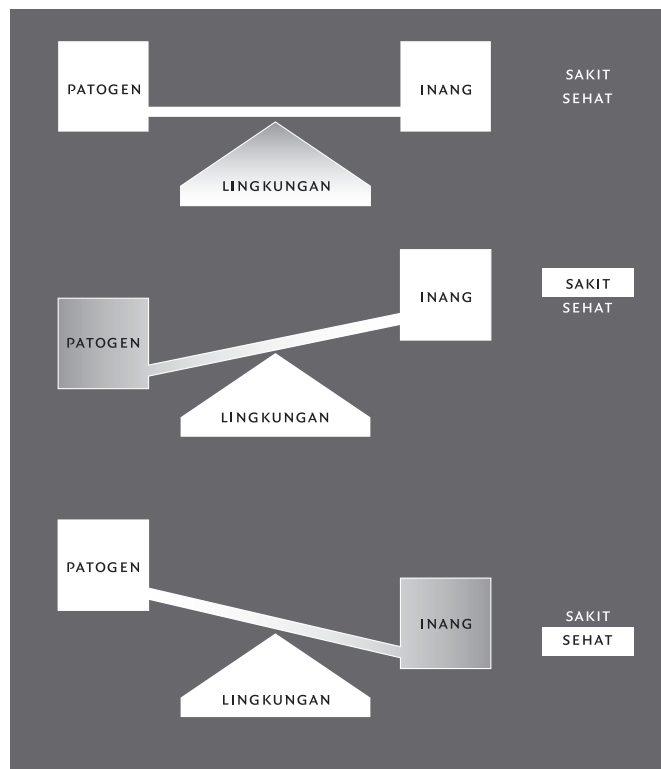
Pada tingkatan individu, faktor genetik inang tampaknya berperan dalam resistensi terhadap demam tifoid dan mungkin unik untuk populasi yang diteliti. Dengan demikian, walaupun gen sitokin mungkin mengendalikan intensitas reaksi radang setelah masuknya *S. typhi* dan *S. paratyphi* ke dalam tubuh, sehingga menentukan berat-ringannya perjalanan penyakit, mereka tampaknya tidak memegang peranan dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap suatu penyakit ketika individu tersebut terpapar dengan suatu patogen. Kontak awal dengan bakteri pada sel mukosa inang mempunyai peran utama dalam proses inialisasi penyakit dan temuan kami membuktikan bahwa polimorfisme pada gen CFTR, terutama mengkode tempat penempelan bakteri di dalam usus, dapat dihubungkan dengan kerentanan terhadap demam tifoid dan paratifoid. Sebagai konsekuensi, kerentanan seseorang untuk mendapatkan penyakit atau untuk mempunyai perjalanan penyakit yang berat akan mempengaruhi kemungkinan penyebaran demam tifoid dan paratifoid ke anggota masyarakat lainnya, misalnya bila beberapa individu mempunyai kecenderungan menjadi karier kronik demam tifoid, atau mengeluarkan jumlah besar bakteri melalui tinja. Selanjutnya, beberapa strain *Salmonella* yang prevalen di daerah penelitian adalah unik. Sebagaimana dilaporkan di negara lain, kami menemukan tingkat homogenitas *S. typhi* dan *S. paratyphi* yang tinggi. Hal penting lainnya, prevalensi multi-drug resistant yang masih rendah di daerah Jatinegara (tidak seperti yang dilaporkan oleh penelitian di negara berkembang lainnya) memungkinkan pengobatan pasien demam tifoid dengan antibiotik kotrimoksazol yang mempunyai sifat mudah diserap melalui usus sehingga dapat diberikan secara oral dan memungkinkan pasien berobat secara rawat jalan.

125

Dalam pengendalian demam tifoid dan paratifoid di daerah endemik seperti Jakarta, analogi interaksi inang-patogen dengan lingkungan dalam konsep suatu keseimbangan dapat membantu. Situasi di Jakarta saat ini dapat dianggap dalam ilustrasi model I, dimana patogen dan faktor inang dalam interaksinya dengan lingkungan berada dalam keseimbangan sehingga timbul endemisitas dari demam tifoid dan paratifoid. Keseimbangan ini dapat terganggu dengan mudah serta merugikan inang dan menguntungkan sirkulasi bakteri, misalnya dengan hadirnya klon baru bakteri yang lebih virulen, atau terjadi banjir dan kontaminasi air minum serta makanan dengan patogen. Hal ini akan menyebabkan timbulnya kejadian luar biasa di masyarakat. Situasi ini diilustrasikan dalam model II. Untuk mengatasi penyebaran penyakit, maka model III harus dituju, dimana perubahan lingkungan menguntungkan bagi pengendalian patogen dan

menguntungkan inang manusia.

Walaupun banyak perubahan lingkungan dan infrastruktur merupakan hal yang kompleks dan mendasar, beberapa intervensi sederhana dan praktis dapat dianjurkan serta akan mengurangi beban penyakit beberapa patogen enterik di Jakarta secara cepat. Intervensi tersebut antara lain dengan pengobatan adekuat dari kasus untuk menghindari timbulnya strain *multi-drug resistant*, kontrol terhadap lingkungan bagi keuntungan inang, misalnya dengan edukasi praktek higiene pribadi di sekolah dan penerapan higiene pribadi dan pengolahan makanan di antara penjaja makanan (karena penjaja makanan merupakan sumber nutrisi bagi banyak orang di dalam masyarakat), serta bila pendanaannya memungkinkan, dengan penyediaan sarana sanitasi yang adekuat dan air sehat ke rumah-rumah yang belum mempunyai fasilitas ini. Di sisi lain, dari sudut pandang inang manusia, identifikasi individu yang rentan terhadap penyakit dan mempunyai kecenderungan untuk berkembang menjadi karier kronik serta imunisasi anggota keluarga yang mempunyai kontak dengan kasus demam tifoid dan paratifoid akan mengendalikan lebih jauh penyebaran penyakit ini.



I. Patogen, inang dan lingkungan dalam keseimbangan

II. Patogen menjadi lebih virulen atau inang menjadi lebih rentan dan faktor lingkungan berubah ke arah merugikan bagi inang

III. Perubahan faktor lingkungan dan pengendalian patogen ke arah menguntungkan bagi inang