

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
GLOSARI	xviii
INTISARI	xxii
ABSTRACT	xxiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
kk A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	8
1. Tujuan umum	8
2. Tujuan khusus	8
D. Keaslian Penelitian	9
E. Manfaat Penelitian	11
1. Manfaat teoritis	11
2. Manfaat praktis	11
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	12
A. Streptokokus Grup B	12
1. Sifat dan morfologi	12
2. Serotipe	13
3. Kepekaan terhadap antibiotik	13
4. Berbagai faktor yang mempengaruhi	16
5. Patogenesis dan manifestasi klinis	18
a. Pada usia sangat muda	18
b. Pada usia sangat tua	19
c. SGB pada wanita hamil	19
6. Diagnosis Laboratorium	20
7. Komplikasi	20
8. Pencegahan	20
B. Respon Imun	23
1. Respon Imun Natural	23
a. Pengenalan Patogen	27
b. PAMP's dan PRR	29
c. Ikatan antara PRR dengan PAM's	36
d. TLR	37

2. Respon Imun Adaptif	43
a. Respon Imun Seluler	45
b. Respon Imun Humoral	46
3. Interaksi respon imun natural dan adaptif	47
C. Sitokin	49
1. Sitokin Proinflamasi	52
a. TNF- α	52
b. IL-6	54
2. Sitokin anti inflamasi	55
a. IL-10	55
3. Rasio sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi	56
D. Kemokin	58
E. Imunoglobulin	59
F. Imunitas mukosa Traktus Genitalia wanita hamil	61
G. Peran sitokin, TLR dan antibodi pada patogenesis SGB	62
H. Landasan teori	66
I. Kerangka teori	69
J. Kerangka Konsep	70
K. Hipotesis dan Landasan Hipotesis	71
BAB III. METODE PENELITIAN	73
A. Rancangan Penelitian	73
B. Populasi dan besar sampel	73
1. Populasi	73
2. Sampel	73
3. Besar Sampel	74
C. Subyek Penelitian Kriteria Inklusi dan Eksklusi	75
1. Kriteria Inklusi	75
2. Kriteria Eksklusi	75
D. Variabel Penelitian dan Skala Pengukuran	76
E. Definisi Operasional	76
F. Cara Penelitian	77
1. Pengumpulan dan perlakuan sampel dan Pengendalian bias penelitian	77
a. Perlakuan untuk swab vagina dan rektum	77
b. Perlakuan untuk sampel darah	78
c. Pengendalian Bias Penelitian	79
2. Pengukuran kadar TLR-2 solubel, TNF- α , IL-6, IL-10, perhitungan rasio dan Pengukuran <i>absorbance unit</i> IgG anti SGB	80
a. Pengukuran TLR-2 solubel	80
b. Pengukuran TNF- α , IL-6, IL-10	86
c. Perhitungan rasio kadar sitokin proinflamasi / antiinflamasi	100
d. Pengukuran <i>absorbance unit</i> IgG anti SGB	100

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	105
A. Hasil	105
1. Karakteristik sampel yang diskriming	105
2. Validitas hasil pengukuran kadar TLR-2 solubel, TNF- α , IL-6, IL-10 dan <i>absorbance unit</i> IgG anti SGB	106
3. Korelasi antara TLR-2 solubel dengan sitokin TNF- α , IL-6 dan IL-10	107
4. Korelasi antara TLR-2 solubel dan sitokin TNF- α , IL-6, IL-10 dengan IgG anti SGB	108
5. Korelasi antara rasio sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi dengan IgG anti SGB	109
6. <i>Absorbance unit</i> IgG anti SGB pada kultur positif	109
B. Pembahasan	111
1. Karakteristik sampel yang diskriming	112
2. Uji korelasi Spearman's antara kadar TLR-2 solubel dengan sitokin TNF- α , IL-6 dan IL-10	114
3. Uji korelasi Spearman's antara kadar TLR-2 solubel dengan <i>absorbance unit</i> IgG anti SGB	118
4. Uji korelasi Spearman's antara kadar sitokin TNF- α , IL-6, IL-10, rasio TNF- α /IL-10, IL-6/IL-10 dengan <i>absorbance unit</i> IgG anti SGB.	121
5. <i>Absorbance unit</i> IgG anti SGB pada kultur Positif	122
Keterbatasan Penelitian	129
Temuan Baru	130
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	132
A. Kesimpulan	132
B. Saran	133
RINGKASAN	135
SUMMARY	143
DAFTAR PUSTAKA	150
LAMPIRAN	163

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1	Struktur SGB	14
Gambar 2	Regimen yang direkomendasikan untuk antibiotik profilaksis <i>intrapartum</i> untuk pencegahan <i>early onset</i> SGB.	15
Gambar 3	Algoritma untuk pencegahan <i>early-onset</i> SGB pada neonatus, menggunakan skrining perinatal pada 35-37 minggu kehamilan	21
Gambar 4	Algoritma untuk pencegahan <i>early-onset</i> SGB pada neonatus, menggunakan faktor Resiko	22
Gambar 5	Fagositosis mikroba	26
Gambar 6	Imunitas natural dan adaptif	48
Gambar 7	Respons imun natural dan adaptif	50
Gambar 8	Sifat-sifat sitokin	53
Gambar 9	Jalur Sinyal	63
Gambar 10	<i>TIR domain-containing adaptor</i> dan sinyal TLR	64
Gambar 11	Kerangka Teori	69
Gambar 12	Kerangka Konsep	70
Gambar 13	Prinsip metode <i>sandwich ELISA</i> pada	

	Pengukuran kadar sitokin	87
Gambar 14	Pengenceran standar TNF- α	91
Gambar 15	Pengenceran standar IL-6	92
Gambar 16	Pengenceran standar IL-10	93
Gambar 17	<i>Absorbance unit</i> IgG anti SGB	111

DAFTAR TABEL

	Halaman	
Tabel 1	Kondisi yang meningkatkan resiko penyakit <i>Early-onset</i> SGB.	16
Tabel 2	Molekul pengenalan imunitas innate dan pola Molekul mikroba yang dikenalnya	28
Tabel 3	Contoh <i>PAMP's</i> dan sumbernya	29
Tabel 4	<i>Pattern recognition receptors</i> (PRR)	31
Tabel 5	TLR, ligand dan adaptornya	38
Tabel 6	Distribusi TLR pada berbagai tipe sel	39
Tabel 7	Pengenalan komponen mikroba oleh TLR	41
Tabel 8	Kemokin dan reseptor kemokin	59
Tabel 9	Besar sampel	74
Tabel 10	Variabel penelitian	76
Tabel 11	Isi Kit Elisa TLR-2 solubel Abnova GmbH	81
Tabel 12	Tabel presisi Kit Elisa	87
Tabel 13	Isi Kit TNF- α , IL-6, IL-10	88
Tabel 14	Isi Kit ELISA, IgG anti SGB, ABO	102
Tabel 15	Karakteristik sampel	106
Tabel 16	Uji Korelasi <i>Spearman's</i> kadar TLR-2 solubel Dengan kadar sitokin TNF- α , IL-6, dan IL-10	108

Tabel 17	Uji Korelasi <i>Spearman's</i> kadar TLR-2 solubel, dan sitokin TNF- α , IL-6, dan IL-10 dengan <i>Absorbance unit</i> IgG anti SGB	108
Tabel 18	Uji Korelasi <i>Spearman's</i> rasio sitokin proinflamasi/antiinflamasi dengan <i>absorbance unit</i> IgG anti SGB	109
Tabel 19	<i>Absorbance unit</i> IgG anti SGB pada kultur positif	110

DAFTAR SINGKATAN

AP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
APC	: <i>antigen presenting cells</i>
BAFF	: <i>B cell activating factor</i>
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
BCR	: <i>B cells receptor</i>
C3	: <i>complement 3</i>
CARD	: <i>caspase recruitment domain</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	: <i>centers for disease control</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CTL	: <i>Cytolytic T Lymphocyte</i>
CV	: <i>Coefficient of variation</i>
DIC	: <i>disseminated intravascular coagulation</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
EBV	: <i>epstein bar virus</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
GP	: <i>glycoprotein</i>
HCV	: <i>hepatitis C virus</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
HSV	: <i>herpes simpleks virus</i>
IFN γ	: <i>interferon gamma</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
LBP	: <i>liposaccharide(LPS)-binding protein</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
LPS	: <i>lipopolisakarida</i>
LRR	: <i>leucine-rich repeat</i>

LT	: <i>lymphotoxin</i>
MAP	: <i>mitogen-activated protein</i>
MARCO	: <i>macrophge receptor with collagenous structure</i>
MBL	: <i>Mannan binding lectin</i>
MDGs	: <i>Millennium Development Goals</i>
MHC	: <i>Major Hiscompatibility Complex</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Factor 88</i>
NFkB	: <i>nuclear faktor-kB</i>
NK	: <i>natural killer</i>
OD	: <i>Optical Density</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PBS	: <i>Phosphate buffered saline</i>
PBSAT	: PBS yang mengandung 0,02% azide dan 0,05% Tween 20
PKR	: <i>double-stranded RNA (dsRNA) activated protein kinase</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptor</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RSUD AWS	: Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie
SAP	: <i>serum amyloid protein</i>
SGB	: Streptokokus grup B
TCR	: <i>T cells receptor</i>
TGF β	: <i>Transforming Growth Factor b</i>
Th1	: <i>Limfosit T helper1</i>
Th2	: <i>Limfosit T helper 2</i>
TLR-2	: <i>Toll-like receptor-2</i>
TMB	: <i>3,3',5,5' tetramethyl-benzidine.</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
Treg	: <i>Regulatory T Cells</i>
sIgA	: <i>secretory Immunoglobulin A</i>

GLOSARI

A human like sugar: lapisan kapsul pada permukaan SGB yang terbuat dari molekul gula, gula yang utama adalah sialic acid.

Siglecs: reseptor protein yang ada pada permukaan sel leukosit.

Absorbance unit=optical density: kuantitas cahaya yang diabsorpsi oleh sampel

Adaptive immunity: (Respons imun adaptif/*specific immunity/acquired immunity*) Respons imun yang timbul terhadap antigen tertentu yang sebelumnya tubuh sudah terpapar dengan antigen tersebut, dimulai dengan aktivitas makrofag atau *antigen-presenting cell* (APC) yang merespons antigen demikian rupa sehingga dapat menimbulkan interaksi dengan sel-sel sistem imun adaptif.

BAFF (B cell activating factor): Sitokin yang termasuk dalam keluarga TNF. BAFF dihasilkan di sel-sel B dan bekerja sebagai aktivator terhadap sel potent. BAFF berperan penting terhadap proliferasi dan diferensiasi sel B, terdapat pada membran monosit, sel dendrit, sel-sel stroma pada sum-sum tulang.

IL-10: sitokin anti-inflamasi yang merupakan substansi produk dari Th2 yang memiliki kemampuan menekan produksi sitokin oleh Th1. IL-10 memiliki fungsi menghambat beberapa jenis sitokin (TNF, IL-1, kemokin dan IL-12), dan menghambat fungsi makrofag dan sel dendritik dalam membantu aktivasi sel T sehingga bersifat immunosupresi. IL-10 meningkatkan kelangsungan hidup sel B, proliferasi dan produksi antibodi.

IL-6: Interleukin-6 berperan pada imunitas natural dan imunitas adaptif, dibentuk oleh banyak sel dan berpengaruh pada banyak sel sasaran. IL-6 diproduksi oleh fagosit mononuklear yang teraktivasi, sel endotel dan fibroblas. IL-6 menstimulasi sintesis protein fase akut dari sel hati.

Imunoglobulin: Immunoglobulin merupakan substansi pertama yang diidentifikasi sebagai molekul dalam serum yang mampu menetralkan sejumlah mikroorganisme penyebab infeksi. Antibodi disekresi oleh

sel leukosit yang disebut sel plasma. Secara fisik antibodi ada dua bentuk yakni bentuk cair yang disekresikan dari sel dan yang terikat pada membran dan menempel pada permukaan sel B dan disebut sebagai *B cell receptor (BCR)*.

Innate immunity: (Respons imun natural/*natural immunity/non specific immunity*) merupakan system pertahanan tubuh garis depan terhadap invasi mikroorganismenya, juga bertindak sebagai inisiator awal atau persiapan berkembangnya sistem imun adaptif.

Kemokin: Kemokin adalah molekul protein kecil berukuran 8-12 kD yang berfungsi menstimulasi perpindahan leukosit dan meregulasi perpindahan leukosit dari darah ke jaringan. Kerusakan sel atau jaringan menyebabkan sekresi kemokin, berbagai jenis sel mampu mensekresi kemokin. Banyak dari sel-sel jaringan seperti sel endotel, sel epitel dan fibroblast mensekresi kemokin diinduksi oleh mikroba, melalui sinyal TLR dan oleh sitokin inflamasi, terutama TNF dan IL-1. Beberapa kemokin CC diproduksi oleh antigen-stimulated T cells.

NFkB: *nuclear factor-kappa B*: kompleks protein yang mengontrol transkripsi DNA, terdapat dalam sel dan terkait dalam respons selular terhadap sitokin, radikal bebas, radiasi ultra violet, oksidasi LDL, antigen bakteri dan viral. NFkB berperan penting dalam merangsang dan mengkoordinasi respons imun bawaan dan didapat. NFkB berperan penting pada regulasi respons imun dan respons inflamasi melalui pengaturan gen yang menyandi sitokin pro-inflamasi, molekul adhesi, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim-enzim

PAMP'S (*Pathogen –associated molekular pattern*): struktur molekuler yang khusus yang dipunyai oleh mikroba sehingga dapat dikenali dalam sistem imun. *PAMP's* tersebut yang juga merupakan motif molekul yang konstan diproduksi oleh mikroorganismenya dan merupakan molekul esensial bagi metabolisme dan kehidupan mikroorganismenya.

PRR (*Pattern recognition receptors*): Komponen sistem imun berupa reseptor bagi PAMP yang mampu memberikan respons terhadap mikroba. PRR ini terdapat pada sistem imun natural diekspresikan dalam bentuk berikatan dengan membrane sel, terutama pada banyak sel efektor respons imun natural. Beberapa reseptor sebagai *cell-*

associated pattern recognition receptors dan beberapa solubel protein ada dalam plasma dan cairan ekstrasel juga mengenal PAMP dan berperan sebagai molekul efektor dari sistem imun natural.

SGB (streptokokus grup B): disebut juga *Streptococcus agalactiae* adalah bakteri beta hemolitik, aerob fakultatif, Gram positif, berbentuk sferis atau ovoid dengan katalase negatif, diameter kurang dari 2 μm , menghasilkan antigen *landcefield group B*. Bakteri ini penyebab utama terjadinya kelahiran prematur, ketuban pecah dini, infeksi post partum, pneumonia, meningitis dan sepsis pada neonatus.

Sitokin: adalah protein yang disekresi oleh sel sebagai respons terhadap mikroba dan antigen lain. Sitokin memperantarai dan mengatur reaksi imunologik dan reaksi inflamasi. Penggunaan istilah didasarkan pada sel yang memproduksinya (monokin / limfokin / interleukin), namun yang dapat dipakai secara umum adalah istilah sitokin.

Sitokin antiinflamasi: Sitokin yang berperan sebagai anti-inflamasi. Peran sitokin anti-inflamasi adalah mensupresi atau menghentikan respons inflamasi dan perbaikan jaringan setelah infeksi terkontrol, contohnya yaitu IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta.

Sitokin proinflamasi: Sitokin yang berperan sebagai pro-inflamasi yang memperantarai respons inflamasi, yaitu reaksi dari jaringan terhadap infeksi, toksin, kerusakan sel yang mencakup akumulasi leukosit dan protein plasma ekstraseluler. Hal ini berfungsi protektif dalam mengontrol infeksi, namun bila berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan. Contohnya yaitu TNF- α , IL-1, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18.

TLR-2: TLR yang dapat mengenali komponen mikroba seperti *diacyllipopeptides* dari *mycoplasma*, *triacyllipopeptides* dari bacteria dan *mycobacteria*, peptidoglikan dan asam lipoteikhoat dari bakteri Gram positif, lipoarabinomannan dari mikrobakteria, fosfolipomanannan dari *Candida albicans*, *tGPI-mutin* dari trypanosome, hemagglutinin protein dari *measles* virus dan lipopolisakarida dari *Leptospira interrogans* *porphyromonas gingivalis* dan *Helicobacter pylori*.

TLR-2 solubel: TLR-2 dalam bentuk solubel, ditemukan dalam plasma, bersifat antagonis dengan TLR membran karena TLR solubel akan menginhibisi *trigger* TLR-2 sehingga sinyal yang sampai ke TLR-2 membran berkurang. Jadi TLR solubel mempunyai fungsi regulasi respons pro-inflamasi pada sistem imun natural.

Th1 : subset dari sel *T helper* CD4 yang mensekresi sejumlah sitokin termasuk IFN γ yang fungsi utamanya untuk menstimulasi pertahanan terhadap infeksi yang diperantarai oleh sel fagositik, terutama terhadap mikroba intraseluler.

Th2: subset sel *T helper* CD4 yang mensekresi sejumlah sitokin seperti IL-4, IL-5 yang fungsi utamanya menstimulasi respons imun yang diperantarai sel *mast* dan mengurangi respons Th1.

TLR: merupakan kelas PRR yang terbaru dan homolog dengan protein toll drosophila dan family reseptor IL-1 manusia. TLR dapat mengenali pola spesifik dari komponen mikroba dan dapat membedakannya dengan mikroba komensal maupun antigen *self*. Saat terjadi pengikatan TLR dengan pathogen akan mengaktifkan respons imun natural, dan target signaling utamadari TLR adalah aktivasi dari factor transkripsi NF- κ B yang merupakan regulator kunci dari sistim imun serta respons inflamasi.

TNF- α : mediator utama respon imun inflamasi akut terhadap bakteri Gram negatif dan berperan dalam respons imun natural berbagai mikroba infeksius lainnya, serta bertanggung jawab atas banyak komplikasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi berat. Sitokin ini diproduksi oleh makrofag, monosit, netrofil teraktivasi, sel NK, mastosit. Produksi TNF- α yang berlebihan akan menyebabkan inflamasi sistemik yang menyebabkan kerusakan multi organ dan kematian.

Treg/ Regulatory T cells: Populasi dari sel T yang meregulasi aktivasi dari sel T yang lain dan diperlukan untuk mempertahankan toleransi terhadap antigen *self*.