

Editor: Hairil Akbar

BAKTERIOLOGI 2

Umarudin
I Gede Angga Adhyana
Rohayati
Nangsih Sulastri Slamet
Febri Sembiring
Yasinta Rakanita
Ni Ketut Yuliana Sari
Ayu Brenda Sumariangen
Iis Kurniati
Yuliatwati
Anak Agung Ayu Putri Permatasari
Fusvita Merdekawati
Asep Dermawan



BUNGA RAMPAI

BAKTERIOLOGI 2

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

BAKTERIOLOGI 2

Umarudin
I Gede Angga Adnyana
Rohayati | Nangsih Sulastri Slamet
Febri Sembiring | Yasinta Rakanita
Ni Ketut Yuliana Sari
Ayu Brenda Sumariangen
Iis Kurniati | Yuliyawati
Anak Agung Ayu Putri Permatasari
Fusvita Merdekawati | Asep Dermawan

Penerbit



CV. MEDIA SAINS INDONESIA
Melong Asih Regency B40 - Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
www.medsan.co.id

Anggota IKAPI
No. 370/JBA/2020

BAKTERIOLOGI 2

Umarudin
I Gede Angga Adnyana
Rohayati | Nangsih Sulastri Slamet
Febri Sembiring | Yasinta Rakanita
Ni Ketut Yuliana Sari
Ayu Brenda Sumariangen
Iis Kurniati | Yuliatwati
Anak Agung Ayu Putri Permatasari
Fusvita Merdekawati | Asep Dermawan

Editor:
Hairil Akbar

Tata Letak:
Karisma Tanan

Desain Cover:
Manda Aprikasari

Ukuran:
A5 Unesco: 15,5 x 23 cm

Halaman:
vi, 232

ISBN:
978-623-195-690-3

Terbit Pada:
Desember 2023

Hak Cipta 2023 @ Media Sains Indonesia dan Penulis

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit atau Penulis.

PENERBIT MEDIA SAINS INDONESIA
(CV. MEDIA SAINS INDONESIA)
Melong Asih Regency B40 - Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
www.medsan.co.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga buku kolaborasi dalam bentuk buku dapat dipublikasikan dan dapat sampai di hadapan pembaca. Buku ini disusun oleh sejumlah dosen dan praktisi sesuai dengan kepakarannya masing-masing. Buku ini diharapkan dapat hadir dan memberi kontribusi positif dalam ilmu pengetahuan khususnya terkait dengan “Bakteriologi 2”, buku ini memberikan nuansa berbeda yang saling menyempurnakan dari setiap pembahasannya, bukan hanya dari segi konsep yang tertuang dengan detail, melainkan contoh yang sesuai dan mudah dipahami terkait Bakteriologi 2.

Sistematika buku ini dengan judul “Bakteriologi 2”, mengacu pada konsep dan pembahasan hal yang terkait. Buku ini terdiri atas 13 bab yang dijelaskan secara rinci dalam pembahasan antara lain mengenai *Staphylococcus* spp; *Streptococcus* sp; *Escherichia Coli* (*E.coli*); *Salmonella* sp; *Shigella* sp; *Klebsiella Pneumoniae*; *Vibrio Cholerae*; *Cronobacter Sakazakii*; *Proteus Vulgaris*; *Helicobacter Pylori*; *Lactobacillus Bulgaricus*; *Yersinia Pestis*; serta *Pseudomonas Aeruginosa*.

Buku ini memberikan nuansa yang berbeda dengan buku lainnya, karena membahas berbagai Bakteriologi 2 sesuai dengan update keilmuan. Akhirnya kami mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada semua pihak yang telah mendukung dalam proses penyusunan dan penerbitan buku ini, secara khusus kepada Penerbit Media Sains Indonesia sebagai inisiator buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca sekalian.

Editor

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
1 <i>STAPHYLOCOCCUS</i> SPP.....	1
Pendahuluan <i>Staphylococcus</i> spp.	1
Identifikasi <i>Staphylococcus</i>	1
Manisfetasi Klinis	5
Habitat Alami.....	6
Patogenitas	7
Fagosisstosis	8
Resistensi Antibotik	9
Epidemiologi	9
Diagnosa.....	11
2 <i>STREPTOCOCCUS</i> SP.	17
Sejarah penemuan <i>Streptococcus</i> sp.....	17
Morfologi <i>Streptococcus</i> sp.	19
Klasifikasi <i>Streptococcus</i> sp.....	19
Penyakit yang disebabkan oleh <i>Streptococcus</i> sp...26	
Diagnosis Laboratorium.....	30
Pengobatan	31
3 <i>ESCHERICHIA COLI</i> (<i>E.COLI</i>).....	35
Morfologi dan Struktur Sel <i>Escherichia coli</i>	35
Dinding Sell dari <i>Escherichia coli</i>	36
Struktur Antigen.....	38
Toksin dan Enzim pada <i>E.coli</i>	38
Enzym pada <i>Escherichia coli</i>	41

	Epidemiologi <i>Escherichia coli</i>	42
	Patogenesis <i>Escherichia coli</i>	44
	Diagnosis <i>Escherichia coli</i>	47
	Penatalaksanaan Infeksi <i>Escherichia coli</i>	48
	Pemanfaatan <i>E.coli</i> Untuk Pengobatan dan bidang lainnya	49
4	<i>SALMONELLA SP.</i>	55
	Pendahuluan	55
	Sejarah	56
	Morfologi dan Fisiologi	57
	Klasifikasi	59
	Sumber <i>Salmonella Sp.</i>	61
	Jalur Penularan <i>Salmonella</i>	64
	Patogenesis <i>Salmonella</i>	65
	Isolasi dan Identifikasi <i>Salmonella sp.</i>	68
5	<i>SHIGELLA SP.</i>	75
	Pendahuluan	75
	Morfologi dan Klasifikasi	76
	Kurva Pertumbuhan	79
	Patogenitas	80
	Isolasi dan Identifikasi <i>Shigella sp.</i>	84
	Metode PCR	86
6	<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	95
	Pendahuluan	95
	Morfologi, Sifat, dan Karakteristik Kultur	98
	Patofisiologi.....	102
	Epidemiologi	104

	Manajemen Eradikasi <i>Klebsiella Pneumoniae</i> di Indonesia	106
7	<i>VIBRIO CHOLERAЕ</i>	111
	Pendahuluan	111
	Sejarah	112
	Morfologi dan Identifikasi.....	113
	Klasifikasi <i>Vibrio cholerae</i>	115
	Penentu Patogenesitas	117
	Patogenesis	119
	Gejala Klinis	120
	Respon Imun	121
	Diagnosis dan Pemeriksaan Laboratorium	123
	Pengobatan dan Pencegahan	126
8	<i>CRONOBACTER SAKAZAKII</i>	131
	Pendahuluan	131
	Klasifikasi <i>Croconabacter Sakazakii</i>	132
	Organisme dan Sifat <i>Cronobacter Sakazakii</i>	132
	Infeksi pada Manusia dan Epidemiologinya	133
	Resistensi Antibiotik dan Cara Pengendalian Alternatif.....	135
	Tempat dan Lingkungan	136
	<i>Sakazakii</i> Osmotoleransi	137
	Virulensi <i>Sakazakii</i>	141
	Melewati Penghalang Usus – Adhesi.....	142
	Melewati Penghalang Usus – Invasi.....	143
	Faktor Virulensi Diluar Invasi – Racun, Penghindaran Kekebalan dan Toksisitas Kekebalan	144

9	<i>PROTEUS VULGARIS</i>	153
	Pendahuluan	153
	Klasifikasi dan Morfologi	154
	Morfologi <i>Proteus Vulgaris</i>	155
	Gejala	157
	Habitat	157
	<i>Proteus</i> dan Reaksi Weill Felix	159
	Diagnosis Bakteriologis	160
	Pengawasan/Pengobatan Medis	160
10	<i>HELICOBACTER PYLORI</i>	167
	Morfologi	167
	Transformasi Bentuk <i>Helicobacter pylori</i>	169
	Epidemiologi	171
	Patogenesis	172
	Diagnosis Infeksi H. Pylori	174
	Peran Nutrisi Terhadap <i>Helicobacter Pylori</i>	175
	Eradikasi <i>Helicobacter Pylori</i>	177
11	<i>LACTOBACILLUS BULGARICUS</i>	183
	Bakteri Asam Laktat	183
	Karakteristik <i>Lactobacillus Bulgaricus</i>	186
	Peranan <i>Lactobacillus</i> Terhadap Kesehatan	187
	Peranan <i>Lactobacillus</i> Sebagai Imunitas	188
	Peranan <i>Lactobacillus</i> Sebagai Antikanker	188
	Peranan <i>Lactobacillus</i> Sebagai Antialergi	190
	Peran <i>Lactobacillus</i> Terhadap Penurunan Kolesterol	190
	Peranan <i>Lactobacillus</i> dalam Dunia Industri	191

	Metode Isolasi dan Karakterisasi Bakteri	
	Lactobacillus.....	192
	Pewarnaan Gram	192
	Karakter fisiologi: Resistensi <i>Lactobacillus</i> pada pH Rendah	195
12	<i>YERSINIA PESTIS</i>	201
	Pendahuluan	201
	Struktur dan Fungsi Sel <i>Yersinia pestis</i>	202
	Patogenesisitas <i>Yersinia Pestis</i>	211
	Manifestasi klinik <i>Yersinia Pestis</i>	213
	Diagnosis Laboratorium <i>Yersinia Pestis</i>	216
13	<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	223
	Klasifikasi	223
	Morfologi dan Sifat Pertumbuhan	224
	Aktifitas Biokimiawi	225
	Struktur Antigen dan Toksin	225
	Diagnosis Laboratorium	226
	Faktor Virulensi <i>P. aeruginosa</i> dan Adaptasi Terhadap Lingkungan Paru	227
	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> Multiresisten	229

STAPHYLOCOCCUS SPP.

Dr. Umarudin, S.Si. M.Si
Akademi Farmasi Surabaya

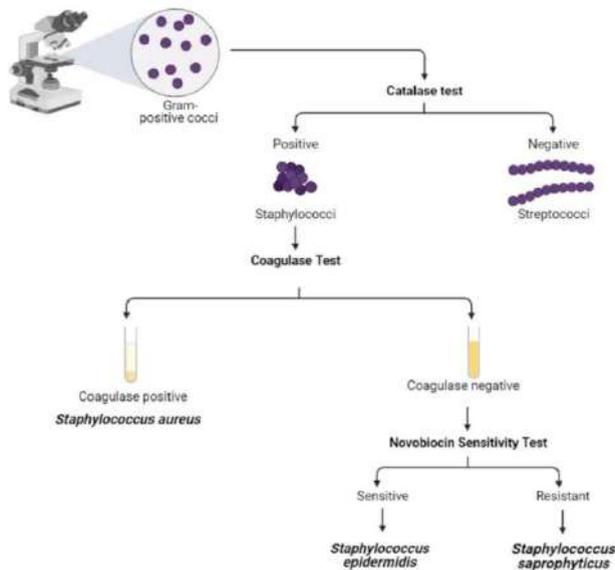
Pendahuluan *Staphylococcus* spp.

Staphylococcus spp. adalah kelompok bakteri Gram-positif yang sangat beragam yang termasuk dalam genus *Staphylococcus*. Genus ini mencakup sejumlah spesies bakteri yang memiliki karakteristik umum tertentu. Berikut uraian informasi umum tentang bakteri *Staphylococcus* spp. Genus *Staphylococcus* adalah kelompok bakteri kokus (berbentuk bola) yang biasanya ditemukan dalam kelompok yang mengingatkan pada tumpukan atau druzya. Karakteristik morfologi baakteri dalam genus *Staphylococcus* umumnya berbentuk kokus dan berukuran kecil. Beberapa spesies *Staphylococcus* dapat ditemukan di berbagai lingkungan, seperti di kulit, di lingkungan rumah sakit, dan di lingkungan alam. Patogenitas beberapa spesies *Staphylococcus* umumnya memiliki potensi patogenitas yang signifikan, seperti *Staphylococcus aureus*, yang dapat menyebabkan berbagai infeksi manusia, termasuk bisul, pneumonia, dan infeksi (Becker *et al.*, 2014; Otto., 2010).

Identifikasi *Staphylococcus*

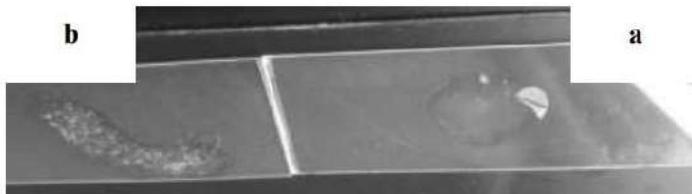
Menurut analisis oligonukleotida komparatif dari hibridisasi 16S rRNA dan DNA-ribosomal RNA (rRNA), stafilokokus merupakan kelompok tingkat genus yang

kohefif. Genus ini adalah bagian dari cluster *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* yang lebih besar, yang digunakan untuk menggambarkan bakteri Gram-positif dengan konsentrasi DNA G+C yang rendah (Baron, 1996). Genus *Staphylococcus* terdapat lebih dari 30 spesies, dua di antaranya, *Staphylococcus aureus* dan *S. saprophyticus* umumnya bersifat patogen pada manusia. *S. epidermidis*, terutama flora kulit normal pada kulit juga dapat menyebabkan infeksi aliran darah pada neonatus dan orang yang menggunakan implan prostetik dan kateter. *Staphylococcus* dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan koagulase positif, yang terdiri dari empat spesies (*S. aureus*, *S. intermedius*, *S. hycuse* dan *S. delphinie*) dan kelompok dengan koagulase negatif, yang mencakup lebih dari sepuluh spesies, salah satunya *S. epidermidis* dan *S. saprophyticus* (Gambar 1.1).



Gambar 1.1 Identifikasi *Staphylococcus*

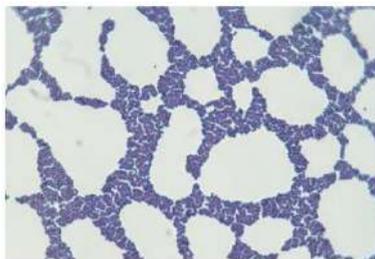
Untuk uji penegas selain pewarnaan bakteri dilanjutnya dengan uji-uji yang lainnya yaitu: Kriteria utama *Staphylococcus* adalah secara morfologi amatan dari miskroskopis mirip buah anggur, selain itu juga kriteria lain dapat menghasilkan enzim katalase. Cara uji tes katalase yaitu ose 1-2 strain pada slide kaca, setetes H₂O₂ 3% ditetaskan, dan selanjutnya diverifikasi terbentuk atau tidaknya gelembung yang berasal dari koloni mikroba (Silva *et al.*, 2016). Gambar hasil uji katalase dibawah 1.2



Gambar 1.2 Hasil uji katalase

Keterangan 2. a. uji koagulase, dan b. katalase (Umarudin dan Surahmada, 2019).

Koagulase merupakan enzim ekstraseluler yang disintesis oleh beberapa spesies *Staphylococcus*, yang dianggap sebagai faktor virulensi mikroorganisme. Jika bersentuhan dengan plasma darah, protein ini bertindak dengan mereaksikan protrombin, menciptakan kompleks yang bertanggung jawab untuk menyediakan konversi fibrinogen menjadi fibrin, mengentalkan plasma (Peetermans *et al*, 2015). *S. aureus* berbentuk kokus dapat muncul sendiri-sendiri, berpasangan atau dalam rantai pendek (Gambar 1.3).



Keterangan 1.3 Bakteri *Staphylococcus* spp (Tankeshwar, 2022).

Metode identifikasi koagulase memungkinkan pengenalan spesies dari genus *Staphylococcus* spp. Selain itu, pengujian ini mempunyai ciri cepat dan murah, karena kecepatan pembuatannya dan penggunaan bahan yang sedikit (Costa *et al.*, 2011). Dengan demikian, strain *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus delphini* dan *Staphylococcus hyicus* adalah koagulase-positif, namun spesies lain dari genus tersebut diklasifikasikan sebagai koagulase negatif, yang mempengaruhi sebagian besar pasien yang sering mengalami defisiensi imun, mikroorganisme berikut: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus cohnii* dan *Staphylococcus carnosus* (Sah *et al.*, 2018).

Genus *Staphylococcus* pada *blood agar*, ditandai dengan warna putih atau kuning, krem, dan buram. Beberapa spesies, seperti *Staphylococcus aureus*, terlihat koloni berwarna kuning atau kuning keemasan, karena mampu menghasilkan β -hemolisis (Simoes *et al.*, 2013). *Mannitol Salt Agar* (MSA) merupakan media selektif yang biasa digunakan untuk isolasi *S. aureus*. Setelah inokulasi, pelat MSA diinkubasi pada suhu 35°C selama 24 hingga 48 jam. *S. aureus* merupakan bakteri fermentasi manitol dan menghasilkan koloni berwarna kuning atau emas (Gambar 1.4).



Gambar 1.4 Koloni kuning *S. aureus* di *Mannitol Salt Agar* (Umarudin dan Surahmaida, 2022).

Manisfetasi Klinis

Genus *Staphylococcus* relevan dari sudut pandang klinis. Genus bakteri ini dalam famili Micrococcaceae, yang dapat diklasifikasikan menjadi kokus Gram-positif, tidak bergerak, tidak menghasilkan spora, katalase positif, dan anaerob fakultatif. Mikroorganismenya ini merupakan bagian dari mikrobiota normal, dijumpai pada kulit dan selaput lendir, namun juga dapat ditemukan pada makanan, kotoran, udara dan feses. Genus ini menghadirkan beberapa bentuk yang bervariasi dari terisolasi, berpasangan, dalam rantai pendek dan dikelompokkan secara tidak beraturan. Mereka dianggap agen mesofilik dengan pertumbuhan antara 7-47,8°C dan dapat mensintesis enterotoksin tahan panas. Selain itu, mikroorganismenya ini berkembang biak dalam media yang terdiri dari konsentrasi relatif hingga 15% natrium klorida (NaCl). Berikut adalah beberapa manifestasi klinik yang dapat disebabkan oleh bakteri dari genus *Staphylococcus* diantaranya:

1. Infeksi Kulit: *Staphylococcus* dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi kulit, termasuk bisul, impetigo (luka bernanah), dan selulitis.
2. Infeksi Saluran Pernapasan: *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan, termasuk pneumonia, terutama pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.
3. *Sindrom Toksik Syok Staphylococcal* (TSS): Ini adalah kondisi serius yang terjadi ketika toksin dari *Staphylococcus aureus* masuk ke dalam aliran darah, menyebabkan demam tinggi, penurunan tekanan darah, ruam merah, dan organ-organ internal dapat terpengaruh.

4. Infeksi Jantung: *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan endokarditis, yaitu peradangan pada lapisan dalam jantung atau pada katup jantung
5. Infeksi Saluran Kemih: *Staphylococcus saprophyticus* adalah penyebab umum infeksi saluran kemih pada wanita muda.
6. Sindrom Pneumonia Berat (*Necrotizing Pneumonia*): Infeksi paru-paru yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dapat menjadi sangat serius, terutama pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.
7. Infeksi Darah (Bakteremia): *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan infeksi darah yang serius, terutama pada orang dengan kateter intravena atau sistem kekebalan tubuh yang lemah (Chambers, 2001).

Habitat Alami

Genus *Staphylococcus* adalah kelompok bakteri Gram-positif yang umumnya ditemukan di lingkungan manusia dan hewan (Ebani, 2020). *Staphylococcus* hidup secara alami di berbagai bagian tubuh manusia dan hewan serta di lingkungan, seperti dibagian kulit, hidung, tenggorokan, dan saluran pencernaan. *Staphylococcus* juga dapat ditemukan pada permukaan benda-benda di sekitar manusia, seperti handuk, pakaian, dan peralatan rumah tangga (Otto, 2009). *Staphylococcus* memiliki kemampuan untuk bertahan hidup di lingkungan yang beragam, termasuk lingkungan dengan konsentrasi garam tinggi dan suhu yang bervariasi. Bakteri ini tahan terhadap kekeringan, garam, dan suhu ekstrem. Oleh karena itu, mereka dapat ditemukan di banyak tempat, termasuk rumah sakit, tempat-tempat umum, dan fasilitas perawatan kesehatan, di mana mereka dapat

menyebabkan infeksi pada individu yang rentan (Kluytmans *et al.*, 2009). Berikut habitat alami salah satunya yaitu *Staphylococcus aureus* adalah flora normal pada hidung dan kulit. Penyakit utama yang disebabkan oleh *S. aureus* adalah sepsis, pneumonia, infeksi luka, folikulitis, necrotizing fasciitis, sindrom kulit melepuh, infeksi lokasi operasi, sindrom syok toksik, dan keracunan makanan. *Staphylococcus saprophyticus* ditemukan terutama pada mukosa saluran genital pada wanita muda dan menyebabkan infeksi saluran kemih (ISK), terutama sistitis pada wanita muda yang aktif secara seksual. Dalam kelompok ini, penyakit ini menduduki peringkat kedua setelah *E. coli* sebagai penyebab ISK yang didapat dari komunitas. *Staphylococcus epidermidis* adalah flora normal pada kulit dan selaput lendir manusia. Bakteri ini adalah patogen oportunistik dan dapat menyebabkan sepsis neonatal, infeksi pinggul prostetik, infeksi kateter intravaskular, dan endokarditis pada nilai jantung prostetik (Tankeshwar, 2022).

Patogenitas

Patogenitas *Staphylococcus*, terutama *S. aureus*, berkaitan dengan berbagai faktor virulensi yang memungkinkan bakteri ini untuk menyebabkan infeksi pada manusia dan hewan. Beberapa faktor virulensi *Staphylococcus* termasuk: A). Protein Protein A adalah molekul yang diproduksi oleh *S. aureus* yang mengikat imunoglobulin dan menghambat fagositosis oleh sel-sel kekebalan tubuh. B). Toksigenisitas: Beberapa strain *S. aureus* menghasilkan toksin seperti enterotoksin dan toksin syok staphylococcal (TSST-1) yang dapat menyebabkan keracunan makanan dan sindrom syok toksik. C). Faktor Kolonisasi: *Staphylococcus aureus* memiliki faktor-faktor yang memungkinkan mereka untuk melekat pada jaringan manusia dan hewan, D). Enzim Lisis: *S. aureus*

menghasilkan enzim lisis seperti koagulase, yang membantu bakteri ini dalam membentuk bekuan darah dan menghindari sistem kekebalan tubuh. E) Faktor Resistensi terhadap Antibiotik, banyak strain *Staphylococcus*, termasuk *meticillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), memiliki kemampuan untuk mengatasi efek antibiotik, membuat infeksi sulit untuk diobati. F). Biosurfaktan: *S. aureus* menghasilkan biosurfaktan, senyawa yang dapat membantu bakteri ini melekat pada permukaan host dan membantu dalam pembentukan biofilm. G). Hyaluronidase dan Lipase: Enzim-enzim ini membantu bakteri dalam menyebar di dalam jaringan host dengan menghancurkan materi antar sel dan membuka jalan untuk penyebaran bakteri (Foster, 2005; Baron, 1996).

Fagositosis

Fagositosis adalah proses di mana sel-sel kekebalan tubuh, yang disebut fagosit, menyerap dan menghancurkan mikroorganisme patogen, termasuk bakteri seperti *Staphylococcus*, untuk melindungi tubuh dari infeksi. Namun, beberapa strain *Staphylococcus aureus* memiliki mekanisme untuk menghindari fagositosis oleh sel-sel kekebalan tubuh, seperti makrofag dan neutrofil. Salah satu strategi yang paling penting adalah produksi Protein A. Protein A adalah molekul yang diproduksi oleh *Staphylococcus aureus*. Molekul ini memiliki kemampuan untuk mengikat fragmen Fc dari antibodi yang melekat pada permukaan bakteri. Ketika Protein A berikatan dengan fragmen Fc dari antibodi, ia mencegah fagositosis oleh sel-sel kekebalan tubuh. Sebagai hasilnya, makrofag dan neutrofil tidak dapat mengenali dan menghancurkan bakteri yang telah di "lindungi" oleh Protein A, memungkinkan *Staphylococcus aureus* untuk bertahan dalam lingkungan tubuh. Pertahanan utama terhadap infeksi *S. aureus* adalah

fagositosis. Dalam produksi antibodi, racun dinetralkan dan opsonisasi didorong. Protein A dan kapsulnya dapat mencegah fagositosis. Perkembangan biofilm pada implan resisten terhadap fagositosis (Baron, 1996; Foster, 2005, Sutcliffe *et al.*, 2000).

Resistensi Antibiotik

Beberapa spesies *Staphylococcus* telah mengembangkan tingkat resistensi terhadap antibiotik tertentu, seperti *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Hal ini telah menjadi tantangan besar dalam pengobatan infeksi bakteri ini. Penting untuk diingat bahwa genus *Staphylococcus* memiliki banyak spesies yang berbeda, dan setiap spesies dapat memiliki karakteristik yang unik. Oleh karena itu, ketika berbicara tentang *Staphylococcus* spp., kita merujuk pada kelompok yang luas dari berbagai spesies dalam genus ini. Penting untuk diingat bahwa genus *Staphylococcus* memiliki banyak spesies yang berbeda, dan setiap spesies dapat memiliki karakteristik yang unik. Oleh karena itu, ketika berbicara tentang *Staphylococcus* spp., kita merujuk pada kelompok yang luas dari berbagai spesies dalam genus ini. Prevalensi resistensi antibiotik multipel pada *S. aureus* dan *S. epidermidis* meningkat. Resistensi ganda merupakan tanda resistensi methisilin. Wabah *S. aureus* (MRSA) yang resisten terhadap metisilin dapat menjadi epidemi di rumah sakit (Baron, 1996).

Epidemiologi

Epidemiologi *Staphylococcus*, khususnya *Staphylococcus aureus*, mencakup penyebaran, prevalensi, dan faktor risiko infeksi. *S. aureus* adalah patogen yang dapat ditemukan di komunitas dan rumah sakit, dan telah menyebabkan berbagai infeksi, mulai dari infeksi kulit hingga infeksi yang mengancam jiwa. *Staphylococcus*

aureus adalah yang paling penting secara klinis, kejadiannya bervariasi antara 10 hingga 30 kasus per 100.000 orang per tahun, umumnya dengan dengan usia baik anak-anak dan orang tua. Mengingat dampak negatif yang ditimbulkan oleh mikroorganisme genus *Staphylococcus* terhadap kesehatan masyarakat, maka perlu dilakukan diagnosis yang efektif, bermutu, dan cepat, yang bertujuan untuk mendapatkan pengobatan dan kesembuhan yang tepat bagi pasien. Penyebaran dan Prevalensi diantaranya

1. Penyebaran Komunitas: *S. aureus* adalah bagian normal dari flora manusia dan dapat ditemukan di kulit dan selaput lendir manusia tanpa menimbulkan masalah. Namun, ia juga dapat menyebabkan infeksi seperti bisul dan impetigo.
2. Penyebaran Rumah Sakit: *S. aureus* resisten terhadap antibiotik, dikenal sebagai MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*), adalah masalah serius di lingkungan rumah sakit. MRSA dapat menyebabkan infeksi nosokomial (infeksi yang didapat di rumah sakit) dan sulit diobati (David *et al.*, 2010; Klevens *et al.*, 2007; David *et al.*, 2010).

Faktor Risiko yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus* diantaranya:

1. Kontak Langsung: Infeksi dapat terjadi melalui kontak langsung dengan luka terbuka, kulit yang terluka, atau permukaan yang terkontaminasi.
2. Peralatan Medis: Penggunaan kateter, ventilator, atau prosedur medis lainnya dapat meningkatkan risiko infeksi.
3. Sistem Kekebalan Tubuh Lemah: Orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, seperti pasien

HIV atau mereka yang menjalani kemoterapi, berisiko tinggi terhadap infeksi *S. aureus*.

4. Penggunaan Antibiotik yang Berlebihan: Penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak tepat dapat menyebabkan resistensi bakteri, termasuk *S. aureus*, terhadap antibiotik (David *et al.*, 2010; Klevens *et al.*, 2007; David *et al.*, 2010).

Diagnosa

Diagnosis infeksi *Staphylococcus*, terutama *Staphylococcus aureus*, melibatkan berbagai metode diagnostik yang dilakukan oleh profesional medis. Berikut adalah beberapa metode diagnostik yang umumnya digunakan:

1. Pemeriksaan Fisik: Dokter dapat melakukan pemeriksaan fisik untuk menilai gejala infeksi, seperti luka bernanah, bisul, atau ruam pada kulit. Jika ada gejala infeksi dalam tubuh, dokter dapat merujuk pasien untuk pemeriksaan lebih lanjut.
2. Pemeriksaan Sampel Kulit atau Cairan: Jika terdapat luka bernanah atau bisul, dokter dapat mengambil sampel cairan nanah untuk diuji di laboratorium. Metode ini dapat membantu mengidentifikasi jenis bakteri yang menyebabkan infeksi.
3. Pemeriksaan Darah: Pemeriksaan darah dapat mengidentifikasi bakteremia (bakteri dalam darah) yang terkait dengan infeksi *Staphylococcus aureus*. Metode ini penting untuk menilai sejauh mana bakteri telah menyebar ke dalam tubuh.
4. Kultur dan Uji Kepekaan Antibiotik: Sampel yang diambil dari luka atau darah dapat ditanamkan di media kultur untuk membiakkan bakteri. Setelah bakteri tumbuh, uji kepekaan antibiotik dilakukan

untuk menentukan antibiotik mana yang efektif dalam mengobati infeksi.

5. Uji Molekuler: Metode seperti *polymerase chain reaction* (PCR) dapat digunakan untuk mendeteksi DNA *Staphylococcus aureus*. Teknik ini dapat memberikan hasil yang cepat dan akurat.

Daftar Pustaka

- Agrò, F. E. 2013. *Body fluid management: From physiology to therapy*. Postgraduate School of Anesthesia and Intensive Care, Anesthesia, Intensive Care and Pain Management Department, University School of Medicine Campus Bio-Medico of Rome, Rome, Italy, 1-274. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-2661-2>.
- Baron, S. 1996. *Medical Microbiology*, 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Chambers, H. F. 2001. "The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?" *Emerging Infectious Diseases* 7.2: 178.
- Costa, G. M., Pereira, U. P., Custódio, D. A. C., Silva, N. 2011. Caracterização de *Staphylococcus coagulase-positiva* utilizando plasmas de diferentes espécies animais, *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 70(4), 584-588.
- David, Michael Z. 2010. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clinical Microbiology Reviews*. 23.3: 616-687.
- Ebani, V. V. 2020. Biology and Pathogenesis of *Staphylococcus* Infection. *MDPI Microorganisms*. 8, 383; doi:10.3390/microorganisms8030383.
- Foster, T, J. 2005. *Immune evasion by Staphylococci*. *Nature Reviews Microbiology* 3.12: 948-958.
- Klevens, R. Monina, 2007. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA*. 298.15: 1763-1771.
- Kluytmans, Jan, and Schneider, V. 2009. *Staphylococcus aureus*. *The Lancet Infectious Diseases* 9.12: 737-746.
- Otto, M. 2009. *Staphylococcus epidermidis—the 'accidental' pathogen*. *Nature Reviews Microbiology* 7.8: 555-567.

- Peetermans, M., Verhamme, P., Vanassche, T. 2015. Coagulase Activity by *Staphylococcus aureus*: A Potential Target for Therapy?, *Semin. Thromb. Hemost.*, 41(4), 433-444.
- Sah, S., Bordoloi, P., Vijaya, D., Amarnath, S. K., Sheela Devi, C., Indumathi, V. A. 2018. Simple and economical method for identification and speciation of *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase negative *Staphylococci* and its validation by molecular methods, *J. Microbiol. Methods*, 149, 106-119.
- Silva, E. P., Carreiro, M. A., Gomes, R. C. 2016. Metodologia para a identificação de *Staphylococcus* sp. na superfície do colchão da maca no pronto socorro, *Rev. Pró-univerSUS*, 7(3), 15-19.
- Simões, T.V.M.D., Oliveira, A. A., Teixeira, K. M., Rodrigues Júnior, A. A., Freitas, I. M. 2013. Identificação laboratorial de *Staphylococcus aureus* em leite bovino, *Embrapa Tabuleiros Costeiros*, Aracaju.
- Sutcliffe, Iain, C., and Harrington. S. Lipoproteins of Gram-Positive Bacteria. 2000. *Journal of Bacteriology* 182.23: 6252-6259.
- Tankeshwar, A. 2022. Gram Positive Cocci of Medical Importance. Retrieved 8 September 2023.
- Umarudin & Surahmida. 2022. Isolation, Identification, and Antibacterial Test Of Gastropod Shell Chitosan (*Achatina fulica*). Against *Staphylococcus aureus* From Diabetic Ulcer. *SIMBIOSA*, 8 (1): 37-49.

Profil Penulis



Dr. Umarudin, S.Si. M.Si

Penulis di lahirkan di Tegal pada tanggal 1990. Ketertarikan penulis terhadap bidang Biologi dimulai pada sekolah Dasar IPA. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Sekolah Menengah Atas (SMA) di N 1 Pangkah dengan memilih Jurusan IPA dan berhasil lulus pada tahun 2008. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi dan berhasil menyelesaikan studi S1 di prodi Biologi UNNES pada tahun 2012. Dua tahun kemudian, penulis menyelesaikan studi S2 di prodi Biologi Program Pasca Sarjana UNDIP. Tiga tahun kemudian, penulis menyelesaikan studi S3 di prodi Biologi Program Pasca Sarjana UB. Saat ini penulis bekerja sebagai dosen tetap di Program Studi DIII Farmasi AKFAR Surabaya. Penulis pernah menjabat sebagai Wakil Direktur II, sampai sekarang. Penulis juga aktif dalam kegiatan ilmiah baik Nasional dan Internasional. Sehari-harinya bekerja sebagai dosen pengampu mata kuliah Biologi, Biokimia, Biologi Sel, Anfisman, Farmakognosi, Selain itu penulis juga aktif dalam menulis jurnal serta aktif menulis buku ajar dan *book chapter*.

Email Penulis: umarsains54@gmail.com

STREPTOCOCCUS SP.

I Gede Angga Adnyana, SST, M. Imun
Universitas Islam Al-Azhar

Sejarah penemuan *Streptococcus sp.*

Streptococcus merupakan salah satu genus bakteri yang masuk ke dalam keluarga *Streptococcaceae* pada ordo *Lactobacillales*, filum *Baccilota*. Dalam bahasa Yunani *strepto* berarti rantai, dan *coccus* berarti buah beri. *Streptococcus* memiliki bentuk yang bulat (*coccus*) dan biasanya ditemukan berpasangan dan berjajar menyerupai rantai jika diamati di bawah mikroskop. *Streptococcus* merupakan bakteri gram positif, dan bisa hidup dan tumbuh baik secara aerob maupun anaerob (anaerob fakultatif).

Infeksi akibat *Streptococcus* pertama kali dijelaskan dan dideskripsikan oleh seorang ahli bedah berkebangsaan Austria, Theodore Billroth (Gambar 2.1), pada tahun 1874, ketika membahas mengenai organisme yang ditemukan pada kasus *erysipelas*, dan infeksi pada luka. Ia menggambarkan organisme ini sebagai organisme kecil (awalnya diberi nama *Kettenkokken*) yang tumbuh secara menyendiri atau berjajar membentuk sebuah rangkaian (rantai) dengan pasangan berjumlah sekitar 4 sampai dengan 20 organisme atau lebih (Ferretti & Köhler, 2016).



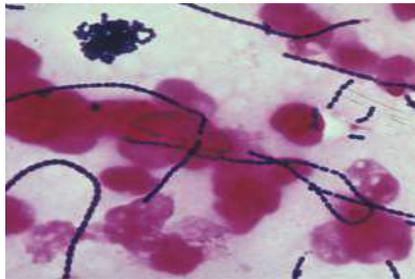
Gambar 2.1 Theodore Billroth, 1829 – 1894
(Ferretti & Köhler, 2016)

Secara resmi *Streptococcus* mulai dikenalkan pada tahun 1879 oleh Louis Pasteur ketika dirinya berhasil mengisolasi bakteri ini dari uterus dan darah pada wanita yang mengalami demam *puerperal* (infeksi *pstpartum*) (Ferretti & Köhler, 2016). Setelah itu Louis Pasteur kemudian mendemonstrasikan *Streptococcus* sebagai agen etiologi penyakit penyebab kematian tertinggi pada ibu dan bayi pada masa itu.

Setelah secara resmi dikenalkan oleh Louis Pasteur, kemudian pada tahun 1884, Friedrich Julius Rosenbach, menambahkan penamaan dari spesies bakteri *Streptococcus*, yaitu *Streptococcus pyogenes*, yang berhasil diisolasi dari lesi supuratif. Dalam bahasa Yunani *pyo* berarti pus/nanah dan *genes* yang berarti *forming* atau membentuk. Sebelumnya beberapa peneliti juga telah menemukan dan mengisolasi *Streptococcus* dari berbagai penyakit pada pasien *erysipelas* (diberi nama *S. Erysepaltis*). Meskipun demikian Andrewes dan Christie pada tahun 1932 menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan karakteristik yang dijumpai pada berbagai penyakit yang disebabkan oleh *Streptococcus*, oleh karena itu nama spesifik *Streptococcus* (*pyogenes*, *erysepaltis*, *scarlatinae*, dan *puerperalis*) dikelompokkan ke dalam satu nama yaitu *Streptococcus pyogenes* (Andrewes & Christie, 1933; Ferretti & Köhler, 2016).

Morfologi Streptococcus sp.

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, *Streptococcus* merupakan salah satu bakteri yang berbentuk bulat (*coccus*) dan tumbuh secara berpasang-pasangan dan berderet menyerupai rantai. Bakteri ini merupakan bakteri gram positif, dan merupakan bakteri yang bersifat non-motil, serta tidak membentuk spora. Bakteri ini memiliki diameter sekitar 0,5 – 2 μm .



Gambar 2.2 Bakteri Streptococcus di bawah mikroskop perbesaran 1000x, menunjukkan hasil pewarnaan gram positif (Riedel et al., 2019)

Streptococcus merupakan bakteri yang dapat membentuk zona hemolisis jika ditanam dalam media *Blood Agar*. Secara umum, pada media ini *Streptococcus* akan membentuk koloni dengan warna putih keabuan, halus, mengkilat, dan transparan diikuti oleh zona hemolisis yang terbentuk (α/β -*hemolysis*) atau tanpa zona hemolisis sama sekali (γ -*hemolysis*) (Hossain, 2014). Koloni *Streptococcus* yang terbentuk pada media pertumbuhan dapat berbeda berdasarkan spesies nya, namun tidak jauh berbeda antara satu spesies dengan spesies yang lainnya.

Klasifikasi Streptococcus sp.

Klasifikasi dan pembagian bakteri pada genus *Streptococcus* biasanya dilakukan dan didasarkan pada berbagai aspek, antara lain: berdasarkan morfologi koloni dan sifat hemolitiknya pada sel darah; berdasarkan hasil

pemeriksaan serologis terhadap antigen spesifik yang ada pada sel bakteri; dan reaksi biokimia yang dihasilkan ditunjukkan oleh bakteri. Selain itu, ada juga yang mengelompokkan *Streptococcus* berdasarkan kandungan materi genetiknya secara langsung dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan *gene sequencing*. Adapun pembagian dan klasifikasi *Streptococcus* adalah sebagai berikut:

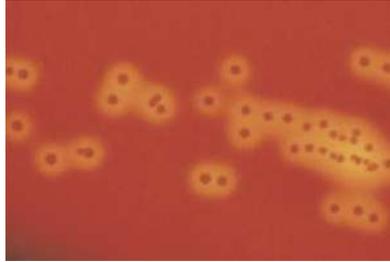
1. Pengelompokan berdasarkan sifat hemolisis pada sel darah merah

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, berbagai spesies dari genus *Streptococcus* memiliki kemampuan untuk melisis sel darah. Meskipun demikian ada beberapa spesies yang ditemukan tidak melisis sel darah merah. Sifat hemolisis dari *Streptococcus* dilihat dari pertumbuhannya pada media *blood agar*.

Spesies dari *Streptococcus* yang dapat melisis sel darah merah secara total atau sempurna dimasukkan kedalam kelompok β -hemolysis. *Streptococcus* dengan kemampuan β -hemolysis juga disebut dengan *pyogenic streptococci*. Kelompok ini terdiri dari berbagai spesies yang bersifat patogen pada manusia, seperti *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, dan *S. dysgalactiae* (Riedel *et al.*, 2019).

Selain *Streptococcus* dengan sifat β -hemolysis, terdapat dua klasifikasi lagi dari bakteri ini berdasarkan kemampuan hemolisisnya, yaitu α -hemolysis, dan γ -hemolysis. *Alpha-hemolysis* merupakan grup *Streptococcus* yang juga dapat melisis sel darah merah pada media *blood agar*, namun hanya sebagian, biasanya kelompok ini memberikan gambaran zona hijau di sekeliling koloni bakterinya. Warna hijau yang terbentuk adalah hasil

dari pemecahan secara parsial pada sel darah merah yang ada pada media. Kelompok yang terakhir adalah kelompok γ -hemolysis, yaitu kelompok *Streptococcus* yang tidak melisiskan sel darah.



Gambar 2.3 *Beta-hemolysis* yang dihasilkan oleh *S. pyogenes* pada media *blood agar* (Hossain, 2014)

2. Pengelompokan berdasarkan substansi spesifiknya (*Lancefield Classification*)

Selain dikelompokkan berdasarkan kemampuan hemolisis nya terhadap sel darah merah, *Streptococcus* juga dapat diklasifikasikan berdasarkan substansi spesifik yang dimilikinya. Substansi spesifik tersebut merupakan suatu karbohidrat yang terkandung didalam dinding sel bakteri ini, klasifikasi *Streptococcus* berdasarkan substansi ini dikenal dengan *Lancefield group* A-H dan K-U.

Klasifikasi *Streptococcus* berdasarkan substansi (karbohidrat) spesifik ini ditentukan berdasarkan pada kandungan suatu senyawa *amino sugar*, yaitu: *Streptococcus* grup A memiliki rhamnose-N-acetylglucosamine; grup B, rhamnose-glucosamine polysaccharide; grup C, rhamnose-N-acetylgalactosamine; grup D, glycerol teichoic acid yang dengan kandungan d-alanine dan glucose; serta grup F, glucopyranosyl-N-acetylgalactosamine (Riedel *et al.*, 2019).

Ekstraksi substansi spesifik dari dinding sel *Streptococcus*, dapat dilakukan dengan berbagai cara, seperti misalnya mencampurkan kultur bakteri yang telah di-sentrifugasi dengan asam klorida, asam nitrat, atau *formamide* panas; menambahkan enzim yang dapat melisis sel bakteri seperti pepsin atau tripsin; atau dapat dilakukan dengan meng-*autoclave* suspensi sel. Hasil ekstrak karbohidrat spesifik ini kemudian akan direaksikan dengan anti-serum spesifik yang kemudian akan menghasilkan reaksi presipitin, yang mana hal ini dijadikan acuan dalam menentukan *Streptococcus* grup A-H dan K-U (Riedel *et al.*, 2019). Penentuan kelompok *Streptococcus* dengan metode ini biasanya paling sering dilakukan untuk penentuan grup A, B, C, F, dan G, karena grup ini merupakan grup yang sering menyebabkan penyakit pada manusia dan grup ini memiliki reagen untuk penentuan grup yang mudah didapat.

3. Pengelompokan berdasarkan *Capsular Polysaccharides*

Pengelompokan *Streptococcus* berdasarkan substansi *Capsular Polysaccharides* digunakan untuk mengklasifikasikan *S. pneumoniae* ke dalam lebih dari 90 tipe dan untuk mengelompokan *Streptococcus* grup B (*S. agalactiae*) (Riedel *et al.*, 2019).

4. Pengelompokan berdasarkan reaksi biokimia

Pengelompokan *Streptococcus* berdasarkan reaksi biokimia didasarkan pada berbagai reaksi metabolisme yang ditunjukkan oleh biakan yang tumbuh, misalnya kemampuan fermentasi terhadap suatu gula tertentu, dan kepekaannya dan terhadap antibiotik atau zat kimia tertentu. Pengelompokan berdasarkan reaksi biokimia ini biasanya dilakukan

pada koloni yang tumbuh setelah mengamati tipe hemolisis yang ditunjukkan oleh koloni tersebut.

5. Penelompokan *Streptococcus* berdasarkan materi genetik

Penelompokan *Streptococcus* dengan metode *sequencing* dilakukan untuk memperbaiki kekurangan yang ada pada sistem dan teknik pengelompokan sebelumnya. Pengelompokan dengan metode yang lebih baik saat ini telah berhasil membagi genus *Streptococcus* menjadi tiga genera yaitu *Streptococcus (sensu stricto)*, *Lactococcus*, dan *Enterococcus* (Batt & Tortorello, 2014).

Metode pengelompokan berdasarkan materi genetik ini dilakukan dengan melakukan *sequencing* terhadap 16S rRNA yang terkandung dalam bakteri. Pengelompokan *Streptococcus* menggunakan metode ini membagi bakteri ini menjadi kelompok *Pyogenic*, *Bovis*, *Mutans*, *Mitis*, *Anginosus*, dan *Salivarius* (Batt & Tortorello, 2014).

Berbagai pengelompokan *Streptococcus* secara rinci dapat dilihat pada tabel 2.1 di bawah ini.

Tabel 2.1 pengelompokan bakteri *Streptococcus* yang penting dan banyak dipelajari berkaitan dengan gangguan medis yang ditimbulkan (Riedel *et al.*, 2019).

Nama	Klasifikasi Lancefield	Hemolisis ^a	Habitat	Kriteria lab. utama	Penyakit yang diakibatkan
Pyogenic Streptococci					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	A	β	Tenggorokan, kulit	Koloni besar (>0.5 mm), PYR ^b test positif, dihambat oleh bacitracin	Pharyngitis, impetigo, Infeksi jaringan lunak; bacteremia; rheumatic fever, glomerulonephritis, toxic shock

<i>Streptococcus agalactiae</i>	B	β	Saluran urogenital, dan GI bagian bawah	Hippurate hydrolysi, CAMP factor positif ^c	Neonatal sepsis dan meningitis; bacteremia, UTI (urinary tract infection) meningitis pada dewasa
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subspecies <i>equisimilis</i> ; dll	A, C, G	β (infeksi pada manusia), α , none	Tenggorokan	Koloni besar (>0.5 mm)	Pharyngitis, infeksi pyogenic infections mirip dengan streptococci grup A
Streptococcus Viridans					
Kelompok <i>Streptococcus bovis</i> ^d	D	None	Kolon saluran biliaris	Tumbuh pada media dengan empedu, menghidrolisis esculin, tidak dapat tumbuh pada NaCl 6.5%, mendegradasi zat pati	Endocarditis, biasa ditemukan pada darah pada pasien dengan kanker colon cancer, biliary disease
Kelompok <i>Streptococcus anginosus</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus constellatus</i>)	F (A, C, G) dan yang belum dikelompokkan	α , β , none	Tenggorokan, kolon, saluran urogenital	Koloni kecil (<0.5 mm) varian dari β -hemolytic species; grup A resisten terhadap bacitracin and PYR negatif; memfermentasi karbohidrat; arginine, esculin, VP ^e positif	Pyogenic infections, termasuk orak, hati, abses paru
Kelompok <i>Mutans</i>	Biasanya tidak	α , none	Rongga mulut	Memfermentasi karbohidrat	Dental caries (<i>Streptococcus</i>)

	dikelompokan		(oral cavity)	at; esculin, VP positif	mutans), endocarditis; abscesses (diikuti dengan berbagai spesies bakteri lainnya)
Kelompok Mitis-Sanguinis					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	None	α	Nasopharing	Sensitif terhadap optochin; Koloni larut dalam empedu; Positif quellung reaction	Pneumonia, meningitis, bacteremia, otitis media, sinusitis
<i>Streptococcus mitis</i>	None	α, none	Rongga mulut (oral cavity)	Negatif VP; Memfermentasi karbohidrat	Endocarditis; bacteremia, sepsis pada immunocompromised patients; high-level resistance to penicillin
<i>Salivarius group</i>	None	α, none	Rongga mulut (oral cavity)	Negatif VP; Memfermentasi karbohidrat	Bacteremia, endocarditis, meningitis

GI Gastrointestinal

^a Hemolisis yang terjadi pada media blood agar (5% darah domba) setelah inkubasi selama 24 jam

^b Hidrolisis l-pyrrolidonyl-β-naphthylamide (PYR).

^c CAMP, Christie, Atkins, Munch-Peterson.

^d termasuk spesies pada manusia: *Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus*; *Streptococcus gallolyticus subspecies macedonicus*; *Streptococcus gallolyticus subspecies pasteurianus*; *Streptococcus infantarius subspecies infantarius*.

^e VP, Voges Proskauer; semua grup streptococcus viridans memberikan hasil VP positif kecuali grup Mitis.

Penyakit yang disebabkan oleh *Streptococcus sp.*

Beberapa spesies dari *Streptococcus* ditemukan terdapat pada tubuh manusia (mikrobiota). Seperti misalnya pada mulut ditemukan terdapat *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus vestibularis*. Meskipun ditemukan hidup sebagai mikrobiota, pada kasus dan keadaan tertentu, spesies *Streptococcus* dapat menjadi patogen dan menyebabkan berbagai penyakit di berbagai lokasi di dalam tubuh manusia. Secara ringkas berbagai penyakit yang umum ditemukan pada manusia dan disebabkan oleh genus *Streptococcus* dapat dilihat pada tabel 2.2 di bawah ini.

Tabel 2.2 Berbagai penyakit yang disebabkan oleh *Streptococcus* (Murray *et al.*, 2021).

Grup	Spesies	Penyakit yang diakibatkan
<i>β-Hemolytic</i>		
A	<i>S. pyogenes</i> <i>S. anginosus</i>	Pharyngitis, infeksi kulit dan jaringan lunak, bakteremia, demam rematoid, glomerulonephritis akut Abses
B	<i>S. agalactiae</i>	Infeksi neonatal, endometritis, Infeksi pada luka, UTI*, bakteremia, pneumonia, Infeksi pada kulit dan jaringan lunak
C	<i>S. dysgalactiae</i>	Pharyngitis, glomerulonephritis akut
F,G	<i>S. anginosus</i>	Abses
	<i>S. dysgalactiae</i>	Pharyngitis, glomerulonephritis akut
<i>Grup Viridans</i>		
Anginosus	<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	Abses pada otak, oropharing, atau peritoneal cavity.
Mitis	<i>S. mitis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. oralis</i>	Endocarditis subakut; sepsis Pada pasien dengan neutropenic; pneumonia; meningitis
Mutans	<i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i>	Dental caries; bakteremia
Salivarius	<i>S. salivarius</i>	Bakteremia; endocarditis

Bovis	<i>S. gallolyticus subsp. gallolyticus, subsp. pasteurianus</i>	Bakteremia yang berkaitan dengan kanker gastrointestinal (<i>subsp. gallolyticus</i>); meningitis (<i>subsp. pasteurianus</i>)
Belum dikelompokkan	<i>S. suis</i>	Meningitis; bakteremia; STSS**

*UTI, Urinary Tract Infection, infeksi saluran kemih

** streptococcal toxic shock syndrome

Kemampuan *Streptococcus* dalam memunculkan penyakit pada manusia disebabkan oleh berbagai faktor virulensi yang terdapat pada bakteri tersebut. *Streptococcus* grup A (GAS: *S. pyogenes*), merupakan salah satu patogen utama yang ditemukan banyak menyebabkan infeksi pada manusia. Faktor virulensi yang terkenal pada GAS adalah toksin yang dihasilkan oleh bakteri dari kelompok ini yaitu eksotoksin sitolitik (streptolysin O dan S) (Hossain, 2014). Selain itu, GAS juga dapat menghasilkan toksin *erythrogenic/pyrogenic* yang merupakan super-antigen dan dapat memicu terjadinya respon inflamasi pada sistem imunitas tubuh.

Grup A *Streptococcus*, dapat menyebabkan terjadinya infeksi akut seperti faringitis dan infeksi bakteri pada kulit. Infeksi ini dapat menyebar melalui pembuluh limfa dan menyebabkan berbagai penyakit infeksi lainnya seperti *lymphangitis*, dan *lymphadenitis*. Faringitis akibat *streptococcus* tidak hanya dapat disebabkan oleh GAS, tetapi juga dapat disebabkan oleh *Streptococcus* dari grup C dan G . Penyakit ini biasanya menyebabkan tenggorokan terasa sakit dan kemerahan selain itu faringitis juga dapat menyebabkan pasien menghasilkan eksudat purulen (Bush & Vazquez-Pertejo, 2023).



Gambar 2.4 Faringitis akibat infeksi *Streptococcus*.
Sumber: Dr P. Marazzi/Science Photo Library
(Bush & Vazquez-Pertejo, 2023).

Selain itu GAS juga dapat menyebabkan komplikasi lain seperti abses pada *peritonsillar*, *otitis media*, *sinusitis*, dan *bacteremia*. Bakteri kelompok GAS juga dapat menyebabkan penyakit serius seperti *septicemia*, *puerperal sepsis*, *endocarditis*, *pneumonia*, dan *empyema* (Bush & Vazquez-Pertejo, 2023). Penyakit lainnya yang umum disebabkan oleh GAS adalah; 1) *Scarlet Fever* yang disebabkan oleh toksin eritrogenik yang dihasilkan oleh GAS (Lamagni et al., 2018); 2) Lidah Stroberi (Strawberry Tounge) pada anak-anak yang memiliki gejala yang mirip dengan faringitis akibat *Streptococcus*; 3) Penyakit kulit yang disebabkan oleh *Streptococcus* seperti Impetigo, Erysipelas dan Cellulitis (Karakonstantis, 2020).



(a)



(b)



(c)

Gambar 2.5 Beberapa penyakit yang disebabkan oleh *Streptococcus*, (a) Impetigo (b) Erisipela pada wajah (c) *Celullitis* (Sumber: www.msmanuals.com, www.nhs.uk)

Selain GAS, grup B *Streptococcus* (GBS) juga ditemukan dapat menyebabkan berbagai penyakit pada manusia. Kelompok *Streptococcus* ini biasanya menyebabkan terjadinya penyakit infeksi pada bayi yang baru lahir dan ibu hamil. Selain itu, GBS juga sering ditemukan menginfeksi lansia, dan orang dewasa yang mengidap penyakit kronis yang serius (mis., kanker) (Minnesota Departement of Health, 2022).

Penyakit infeksi *Streptococcus* juga dapat menyebabkan terjadinya *Streptococcal Toxic Shock Syndrome* (STSS), yaitu suatu keadaan syok yang disebabkan akibat toksin yang diproduksi oleh bakteri ini, biasanya dari grup A. Syok sindrom ini biasanya terjadi pada lansia di atas 65 tahun (CDC, 2022). Penyakit ini biasanya ditandai dengan adanya demam dan menggigil, nyeri otot, serta mual dan muntah. Selain itu, pada keadaan yang serius STSS dapat menyebabkan penurunan tekanan darah (hipotensi), takikardi, takipnea, sampai dengan kegagalan organ yang dapat menyebabkan kematian.

Penyakit lainnya yang umum disebabkan oleh *Streptococcus* adalah *Necrotizing Fasciitis* (Murray, 2023). Penyakit ini biasanya disebabkan oleh bakteri GAS, umumnya *S. pyogenes*. Penyakit ini merupakan penyakit

mematikan yang dapat memberikan rasa sakit yang luar biasa kepada penderitanya. Selain dari genus *Streptococcus* itu sendiri penyakit ini juga ditemukan disebabkan oleh bakteri lainnya, baik yang bersifat aerob maupun yang anaerob (mis. *Clostridium perfringens*). Penyakit ini biasanya menyebabkan penderitanya merasakan kulit yang terbakar pada area yang terinfeksi, dan tentunya terjadinya nekrosis pada lokasi infeksi. Lokasi infeksi juga biasanya ditemukan menghasilkan pus.

Diagnosis Laboratorium

Diagnosis terhadap infeksi *Streptococcus* dapat ditegakkan dengan dilakukannya berbagai pemeriksaan laboratorium, yang mengonfirmasi bahwa bakteri yang tumbuh dari spesimen yang diperiksa merupakan bakteri yang berasal dari genus *Streptococcus*. Spesimen yang digunakan untuk identifikasi bakteri ini beragam, tergantung dari lokasi infeksi yang ditemukan, spesimen yang biasanya digunakan adalah Swab tenggorokan, pus yang berasal dari daerah infeksi, cairan serebrospinal, darah, dan cairan tubuh dari berbagai lokasi infeksi lainnya.

Uji laboratorium yang paling awal dilakukan adalah kultur dan pewarnaan gram. *Streptococcus* merupakan bakteri gram positif, yang berbentuk bulat (*coccus*). Kultur bakteri ini umumnya menggunakan media *blood agar* yaitu media pertumbuhan yang ditambahkan darah mamalia (biasanya kambing/domba) sebanyak 5% (Batt & Tortorello, 2014). Media dengan tambahan darah bermaksud untuk melihat hasil hemolisis khas dari grup *Streptococcus* (alpha, beta, dan gamma) itu sendiri. Inkubasi dengan tambahan CO₂ sebanyak 10% dapat mempercepat proses hemolisis pada media (Riedel *et al.*, 2019).

Selain kultur pemeriksaan yang juga dapat dilakukan untuk mendeteksi keberadaan bakteri ini adalah pemeriksaan serologis, untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap antigen *Streptococcus*. Metode molekuler seperti PCR juga banyak digunakan untuk mendeteksi langsung keberadaan bakteri ini, sekaligus menentukan spesiesnya. Uji laboratorium lain yang bermakna dan khas pada masing-masing grup dan spesies *Streptococcus* dapat dilihat pada Tabel 2.1 pada kolom kriteria laboratorium utama.

Pengobatan

Pengobatan terhadap infeksi *Streptococcus* biasanya dilakukan dengan memberikan antibiotik yang sensitif terhadap spesies bakteri yang bersangkutan. Oleh karena itu perlu juga dilakukan uji sensitivitas antibiotik pada biakan bakteri yang berasal dari daeran infeksi agar pengobatan yang dilakukan tepat sasaran. Biasanya *S. pyogenes* sensitif terhadap antibiotik eritromisin dan clindamicin. Pemberian antibiotik juga harus tetap memperhatikan keadaan pasien yang mungkin alergi terhadap suatu antibiotik dari kelompok tertentu.

Daftar Pustaka

- Andrewes, F. W., & Christie, E. M. (1933). The Haemolytic Streptococci: Their Grouping by Agglutination. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 100(10), 769. <https://doi.org/10.1001/jama.1933.02740100063041>
- Batt, C. A., & Tortorello, M.-L. (2014). *Encyclopedia of Food Microbiology* (2 nd Editi). Elsevier Ltd.
- Bush, L. M., & Vazquez-Pertejo, M. T. (2023). Streptococcal Infections. *MSD Manuals*. <https://www.msmanuals.com/en-jp/professional/infectious-diseases/gram-positive-cocci/streptococcal-infections#:~:text=Streptococci are gram%2Dpositive aerobic,include rheumatic fever and glomerulonephritis.>
- CDC. (2022). Diseases Caused by Group A Strep. <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-public/index.html>
- Ferretti, J., & Köhler, W. (2016). History of Streptococcal Research Scarlet Fever Puerperal Fever. 1–21.
- Hossain, Z. (2014). Bacteria: Streptococcus. *Encyclopedia of Food Safety*, 1, 535–545. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378612-8.00116-5>
- Karakonstantis, S. (2020). Is coverage of *S. aureus* necessary in cellulitis/erysipelas? A literature review. *Infection*, 48(2), 183–191. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01382-7>
- Lamagni, T., Guy, R., Chand, M., Henderson, K. L., Chalker, V., Lewis, J., Saliba, V., Elliot, A. J., Smith, G. E., Rushton, S., Sheridan, E. A., Ramsay, M., & Johnson, A. P. (2018). Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(2), 180–187. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30693-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30693-X)

- Minnesota Department of Health. (2022). Streptococcal Disease. <https://www.health.state.mn.us/diseases/strep/index.html>
- Murray, P. R. (2023). Murray's Basic Medical Microbiology (2nd Editio). Elsevier.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2021). Medical Microbiology. Elsevier.
- Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., Mitchell, T. G., Sakanari, J. A., & Peter Hotez, R. M. (2019). Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (28 th Edit). Mc Graw Hill Education.

Profil Penulis



I Gede Angga Adnyana, SST, M.Imun

Penulis dilahirkan di Mataram pada tanggal 21 September 1995. Penulis besar di Kota Mataram, dan menempuh pendidikan dasar sampai menengah di Kota yang sama. Penulis menyelesaikan program Diploma 4 Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis (TLM) pada tahun 2017 Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Mataram. Kemudian pada tahun 2018 penulis melanjutkan studinya di Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga Surabaya, pada Program Studi Magister Immunologi. Penulis berhasil meraih gelar Magisternya pada Tahun 2020. Setelah lulus pada tahun yang sama, penulis sempat bekerja pada laboratorium unit Litbangkes, RSUD Prov. Nusa Tenggara Barat, pada bagian molekuler mikrobiologi. Saat ini penulis bekerja sebagai Dosen tetap di Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar (Unizar). Penulis menjabat sebagai kepala Laboratorium Terpadu 2 FK Unizar. Penulis juga menjabat sebagai Staf ahli di Pusat Studi Kesehatan Pariwisata (PSKP) FK Unizar, khususnya pada Divisi *Immunology and Infectious Disease* dan Disvisi *Clinical and Travel Medicine*. Penulis juga aktif dalam kegiatan ilmiah dan organisasi keprofesian yaitu sebagai anggota Patelki Kota Mataram. Selain itu penulis juga aktif dalam menulis jurnal serta aktif menulis buku ajar dan *book chapter*.

Email Penulis: igedeanggaadnyana@gmail.com

ESCHERICHIA COLI (E.COLI)

Rohayati, M.Si.

Poltekkes Kemenkes Bandung

Morfologi dan Struktur Sel *Escherichia coli*

Escherichia adalah bakteri patogen pada usus hewan dan manusia, bakteri ini merupakan jenis bakteri Gram negatif yang ditemukan oleh Theodor Escherich. Genus *Escherichia* mencakup 5 spesies: *Escherichia coli*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermannii*, *Escherichia vulneris* dan *Escherichia blattae*. Di antara spesies tersebut, *Escherichia coli (E.coli)* adalah yang paling umum dan banyak dan merupakan spesies penting yang menyebabkan infeksi pada manusia. *E.coli* bahkan lebih jauh lagi dibagi menjadi genotipe dan serotipe berdasarkan O, H dan antigen K. (Parija, 2012).

E.coli telah dikenal sebagai organisme komensal yang tidak berbahaya dan juga organisme komensal Patogen multipoten. *E.coli* menyebabkan berbagai penyebab penyakit pada manusia. Beberapa penyakit yang di sebabkannya adalah infeksi saluran kemih (ISK), sepsis neonatal, dan meningitis neonatal. Sindrom uremik hemolitik (HUS) merupakan komplikasi penyakit yang parah Infeksi usus oleh strain *E.coli* tertentu.

Nomenklatur binominal dari *E.coli* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Prokaryotae

Divisi : Gracilicutes

Kelas : Scotobacteria

Ordo : Enterobacteriales

Famili : Enterobacteriaceae

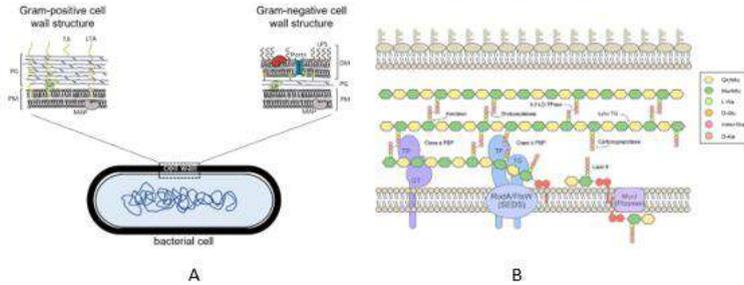
Genus : *Escherichia*

Spesies : *Escherichia coli* (Jawetz dkk., 2007).

E.coli adalah bakteri Gram negatif kecil berbentuk batang, tumbuh baik pada Mac Conkey Agar (MCA) dengan koloni berbentuk bulat dan cembung, halus dengan tepian yang nyata serta memfermentasi laktosa. *E.coli* berukuran 2 μm , diameter 0,7 μm , lebar 0,4 - 0,7 μm dan anaerobic fakultatif (Jawetz et al., 2007).

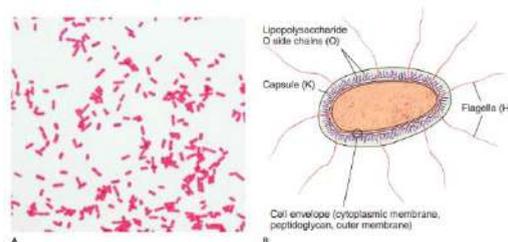
Dinding Sell dari *Escherichia coli*

Bakteri dihadapkan pada banyak kondisi lingkungan yang terus berubah oleh karena itu harus mampu beradaptasi untuk bertahan hidup dan berkembang. Untuk mengatasi banyak tantangan yang mereka hadapi, bakteri Gram negatif memiliki dinding kompleks yang terdiri dari dua membran, yaitu membran bagian dalam dan membran luar mengelilingi sitoplasma. Dinding sel terdiri dari biopolimer berlapis tunggal, peptidoglikan (PG), tersusun dari unit berulang disakarida (asam N-asetilglukosamin-N-asetilmuramat, atau GlcNacMurNac) yang berikatan silang dengan peptida pendek, membentuk struktur seperti jaring asimetris, terdiri dari fosfolipid dan lipopolisakarida (LPS).



Gambar 3.1 A. dinding sel pada bakteri Gram Positif dan Negatif. B. struktur sintesis dinding sel pada *E.coli*. Sintesis peptidoglikan di periplasma dari prekursor lipid II di sitoplasma. Typas dkk. (2012)

Hasil pewarnaan Gram mencerminkan perbedaan komposisi dinding sel. Bakteri gram negatif memiliki sedikit peptidoglikan. Sel gram negatif memiliki membran luar yang menyerupai lapisan ganda fosfolipid pada membran plasma. Membran luar mengandung lipopolisakarida (LPS), yang dilepaskan sebagai endotoksin ketika sel Gram-negatif mati. Pewarnaan Gram paling baik dilakukan pada kultur segar. Sel yang lebih tua mungkin telah merusak dinding sel dan tidak menghasilkan reaksi Gram yang benar. Meskipun sebagian besar bakteri adalah Gram-positif atau Gram-negatif, penting untuk diingat bahwa tidak semua bakteri dapat diwarnai dengan prosedur ini (misalnya, *Mycoplasma* sp., yang tidak memiliki dinding sel, pewarnaannya buruk dengan pewarna Gram) (typas, 2012).



Gambar 3.2 A. Pewarnaan Gram *Escherichia coli* . Pembesaran 1000X. (Atas izin H Reyes.)
B: Struktur antigenic Enterobacteriaceae.

Struktur Antigen

Enterobacteriaceae memiliki struktur antigenik yang kompleks. Mereka diklasifikasikan oleh lebih dari 150 antigen somatik (O) yang tahan panas (lipopolisakarida), lebih dari 100 antigen kapsul (K) yang tidak tahan panas, dan lebih dari 50 antigen flagel (H). Antigen O adalah bagian paling luar dari dinding sel lipopolisakarida dan terdiri dari unit polisakarida yang berulang. Beberapa polisakarida spesifik-O mengandung gula. Antigen O tahan terhadap panas dan alkohol dan biasanya terdeteksi oleh aglutinasi bakteri. Antibodi terhadap Antigen O sebagian besar adalah IgM. *E coli* ditemukan pada diare dan infeksi saluran kemih). Antigen K berada di luar antigen O pada beberapa tapi tidak semua Enterobacteriaceae. Beberapa adalah polisakarida, termasuk antigen K dari *E coli*. Antigen K dapat mengganggu aglutinasi oleh antisera O, dan mungkin berhubungan dengan virulensi (misalnya, strain *E coli* yang memproduksi antigen K1 menonjol pada meningitis neonatal, dan antigen K *E coli* menyebabkan menempelnya bakteri pada sel epitel sebelum invasi gastrointestinal atau saluran kemih).

Toksin dan Enzim pada *E.coli*

Toksin yang dihasilkan oleh bakteri umumnya diklasifikasikan menjadi dua kelompok: endotoksin, yang terdapat pada membran luar batang gram negatif, dan racun yang disekresikan, seperti enterotoksin dan eksotoksin. Enterotoksin dan eksotoksin adalah sering diklasifikasikan berdasarkan mekanisme tindakan dan dampaknya sel inang dan dibahas lebih rinci di bawah ini.

Table 3.1 Karakteristik Eksotoksin dan Endotoksin (Lipopolisakarida)

Exotoxins	Endotoxins
Excreted by living cell; high concentrations in liquid medium	Integral part of the cell wall of gram-negative bacteria; released on bacterial death and in part during growth; may not need to be released to have biologic activity
Produced by both gram-positive and gram-negative bacteria	Found only in gram-negative bacteria
Polypeptides with a molecular weight of 10,000–900,000	Lipopolysaccharide complexes; lipid A portion probably responsible for toxicity
Relatively unstable; toxicity often destroyed rapidly by heating at temperatures above 60°C	Relatively stable; withstand heating at temperatures above 60°C for hours without loss of toxicity
Highly antigenic; stimulate formation of high-titer antitoxin; antitoxin neutralizes toxin	Weakly immunogenic; antibodies are antitoxic and protective; relationship between antibody titers and protection from disease is less clear than with exotoxins
Converted to antigenic, nontoxic toxoids by formalin, acid, heat, and so on; toxoids are used to immunize (eg, tetanus toxoid)	Not converted to toxoids
Highly toxic; fatal to animals in microgram quantities or less	Moderately toxic; fatal for animals in tens to hundreds of micrograms
Usually bind to specific receptors on cells	Specific receptors not found on cells
Usually do not produce fever in the host	Usually produce fever in the host by release of interleukin-1 and other mediators
Frequently controlled by extrachromosomal genes (eg, plasmids)	Synthesis directed by chromosomal genes

Strain *E. coli* menghasilkan empat jenis toksik yang memiliki efek sitotoksik pada sel inang. α -hemolysin-Sitotoksin pembentuk pori, toksin Shiga- Toksin tipe AB Toksin labil (LT)- Toksin tipe AB, Toksin stabil (ST)- Peptida pendek yang mengaktifkan guanilat siklase yang terikat membran.

Tabel 3.2 toksin yang di hasilkan *E. coli*

Bacteria	Adhesins	Exotoxins
ETEC	Colonization factor antigens (CFA/I, CFA/II, CFA/III)	Heat labile toxin (LT-1); heat stable toxin (STa)
EPEC	BFP; intimin	
EAEC	Aggregative adherence fimbriae (AAF/I, AAF/II, AAF/III)	Enteraggregative heat stable toxin; plasmid-encoded toxin
EHEC	BFP; intimin	Shiga toxins (Stx-1, Stx-2)
EIEC	Invasive plasmid antigen	Hemolysin (HlyA)
Uropathogens	P pili; Dr fimbriae	

<i>E. coli</i> Pathotype	Main virulence factors	Clinical manifestation
Diarrheagenic <i>E. coli</i> (DEC)		
Shiga toxin-producing (STEC)	Shiga toxin (Stx); EHEC is a subset	Subclinical carriage or bloody diarrhea
Enterohemorrhagic (EHEC)	Stx, EscF, EscC, EspA, EspB, EspD, Intimin (Eae), Tir	Foodborne bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome (HUS)
Enteropathogenic (EPEC)	EscF, EscC, EspA, EspB, EspD, Eae, Tir, EAF plasmid (tEPEC), Bfp (tEPEC)	Watery diarrhea, infantile diarrhea, traveler's diarrhea
Enteroaggregative (EAEC)	pAA plasmid, aggregative adherence fimbria (AAF), AggR regulator and dispersin	Acute and chronic diarrhea
Enteroinvasive (EIEC)	pINV plasmid and invasins	Bloody diarrhea
Enterotoxigenic (ETEC)	Enterotoxins: heat-stable (ST) and heat-labile (LT)	Watery diarrhea, infantile diarrhea, traveler's diarrhea
Diffusely-adhering (DAEC)	Afa/Dr adhesins	Acute diarrhea to asymptomatic cases
Adherent-invasive (AIEC)	Type IV secretion system, type 1 fimbria, long polar fimbria	Chronic gut inflammation (granulomatous) and Crohn's disease
Cell detaching (CDEC)	K-hemolysin, pyelonephritis-associated pilli, and cytotoxic necrotizing factor (CNF)	Infantile diarrhea, cell detaching, linked to Crohn's disease
Extraintestinal pathogenic <i>E. coli</i> (ExPEC)		
Uropathogenic (UPEC)	P fimbriae, other mannose-resistant adhesins and type 1 fimbria, K capsule, hemolysin, aerobactin	Urinary and bacteremic infections
Sepsis-causing (SEPEC)	Type 1, P, and S fimbriae, K capsule K1/K5, hemolysin, aerobactin, yersiniabactin, salmochelin, CNF1, secreted autotransporter toxin, serum resistance, colicin V	Bacteremia and sepsis
Neonatal meningitis-associated (NMEC)	OmpTp, HlyF, CvaC, EtsA, CvaA, EtsB, CvaB, Iss, IutA, Tsh	Infantile meningitis and bacteremia
Avian pathogenic (APEC)	Adhesins (Type 1, P, and S fimbriae), invasins (Ibe, Tia), hemolysins (HlyF), iron acquisition (aerobactin, salmochelin, yersiniabactin), protectins (Iss, OmpT),	Air sacculitis, perihepatitis, omphalitis, pericarditis, egg peritonitis, salpingitis, coligranuloma, osteomyelitis, arthritis, cellulitis in poultry and other avian species
Other pathogenic <i>E. coli</i>		
Necrotizing (NTEC)	F17 fimbria, Afa adhesin, CNF1, CNF2, CNF3, CdiIII	Diarrhea and septicemia in calves and lambs

Source: Modified from Braz et al. (2020).

A -

Toksigenik *E.coli* (ETEC): *E.coli* enterotoksigenik (ETEC) adalah salah satu jenis *E.coli* patogenik yang menghasilkan dua jenis toksin utama: enterotoksin termasuk termostabil (ST) dan labil (LT). Toksin ST terlibat dalam meningkatkan sekresi udara dan elektrolit dalam usus, yang dapat menyebabkan diare. Toksin LT mirip dengan toksin kholera dan juga dapat menyebabkan diare yang parah.

E.coli Enterohemoragik (EHEC): *E.coli* enterohemoragik (EHEC), seperti O157:H7, menghasilkan toksin Shiga (juga dikenal sebagai verotoksin) yang sangat beracun. Toksin Shiga dapat menyebabkan kerusakan pada sel endotelial di saluran pencernaan dan menyebabkan diare berdarah, muntah, dan sindrom hemolitik-uremik (HUS).

Enteraggregative *E.coli* (EAEC): subjenis bakteri *Escherichia coli* yang dikenal karena bentuk spesifiknya

dalam membentuk agregat atau gumpalan pada permukaan sel epitel usus. EAEC dapat menyebabkan berbagai penyakit pada manusia, terutama di saluran pencernaan.

Escherichia coli enteropatogenik (EPEC): salah satu subjenis patogenik dari bakteri *E.coli* yang dapat menyebabkan infeksi pada saluran pencernaan manusia, terutama pada bayi dan anak-anak. EPEC menginfeksi usus halus dan dapat menyebabkan diare akut.

Escherichia coli enteroinvasif (EIEC): subjenis patogenik dari bakteri *E.coli* yang dapat menyebabkan infeksi pada saluran pencernaan manusia. EIEC mirip dalam banyak hal dengan *Shigella*, yang juga merupakan patogen yang menyebabkan penyakit Shigellosis atau disentri.

Enzym pada *Escherichia coli*

Banyak spesies bakteri menghasilkan enzim yang secara intrinsik tidak beracun namun memainkan peran penting dalam proses infeksi. Beberapa enzim tersebut dibahas sebagai berikut. Berikut adalah beberapa enzim yang dapat ditemukan pada *E.coli* dan peran penting mereka dalam infeksi:

1. Lipase: *E.coli* dapat menghasilkan lipase, yang merupakan enzim yang dapat memecah lemak. Hal ini memungkinkan bakteri untuk mendekomposisi lemak dalam makanan atau membran sel inang, sehingga dapat mengakses nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhannya.
2. Protease: Enzim protease memungkinkan *E.coli* untuk mencerna protein dalam makanan atau dalam jaringan host. Ini membantu bakteri untuk mendapatkan asam amino yang mereka butuhkan untuk metabolisme.

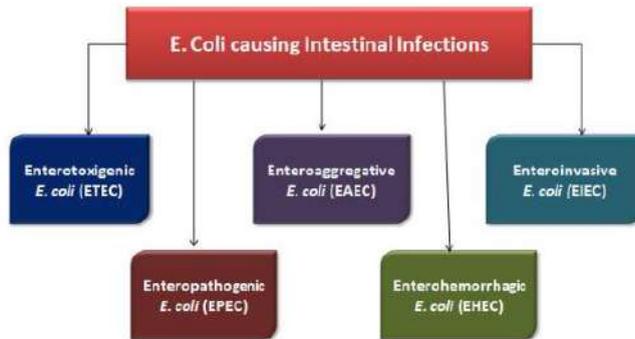
3. Hemolisin: Beberapa strain *E.coli* menghasilkan hemolisin, enzim yang dapat merusak sel darah merah. Ini dapat memainkan peran dalam kerusakan jaringan saat infeksi.
4. Katalase: *E.coli* menghasilkan enzim katalase, yang membantu dalam pengungkapan hidrogen peroksida. Ini adalah salah satu mekanisme pertahanan yang digunakan oleh bakteri untuk bertahan hidup dalam kondisi oksidatif dalam tubuh manusia.
5. Adhesin: Meskipun bukan enzim dalam arti konvensional, adhesin adalah protein permukaan yang memungkinkan *E.coli* menempel pada sel epitel inang. Ini adalah langkah awal dalam proses infeksi, karena bakteri perlu melekat pada sel host sebelum mereka dapat menginvasi atau merusak sel tersebut.
6. Toksigenik Enzim: Beberapa strain *E.coli* dapat menghasilkan toksin yang disebabkan oleh aktivitas enzim tertentu. Misalnya, *E.coli* enterohemoragik (EHEC) menghasilkan toksin Shiga, yang memiliki subunit A dengan aktivitas enzim racun.

Peran enzim dalam infeksi *E.coli* dapat berbeda-beda tergantung pada jenis strain dan mekanisme patogenesisnya. Beberapa enzim dapat membantu bakteri bertahan hidup dalam lingkungan yang berubah-ubah, mengakses nutrisi, atau merusak jaringan host. Memahami peran enzim dalam patogenesis *E.coli* dapat membantu dalam pengembangan strategi pengobatan dan pencegahan yang lebih baik.

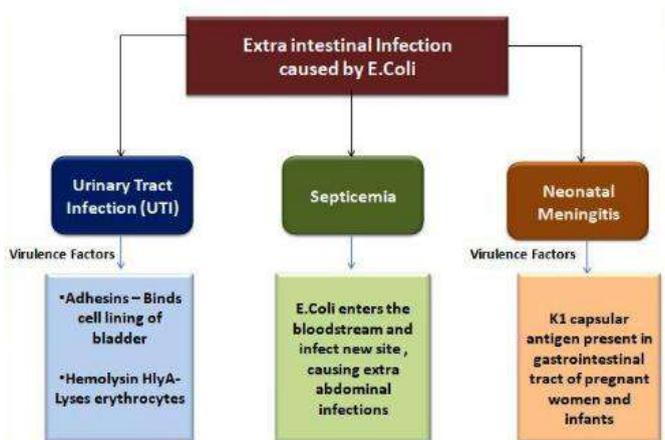
Epidemiologi *Escherichia coli*

Sejumlah *E.coli* yang beragam terdapat dalam mikroflora gastrointestinal dan bertindak sebagai patogen oportunistik. Karena faktor virulensinya yang efektif menyebabkan berbagai penyakit saluran cerna. Lima

strain *E.coli* patogen penyebab infeksi usus atau gastroenteritis yang berujung pada diare adalah ETEC, EAEC, EIEC, EPEC, dan EHEC.



Gambar 3.3 Strain patogen *E.coli* menyebabkan infeksi usus
 Beberapa infeksi ekstraintestinal juga disebabkan oleh strain *E.coli*. Infeksi Saluran Kemih (ISK), Meningitis Neonatal, keracunan darah. Beberapa strain yang menyebabkan infeksi di luar saluran cerna adalah sebagai berikut:



Gambar 3.4 Infeksi Ekstra-intestinal yang disebabkan oleh *E.coli*

Patogenesis *Escherichia coli*

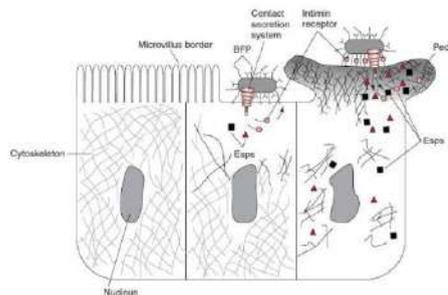
1. *E. coli* enterotoksigenik (ETEC)

Dua jenis Enterotoksin diproduksi oleh ETEC: toksin yang tidak tahan panas (LT-I, LT-II) toksin yang stabil terhadap Panas (STa dan STb) LT-II tidak berhubungan dengan penyakit manusia dan LT-I merupakan toksin AB yang terdiri dari 1 subunit A dan 5 subunit B. Dalam toksin LT-I, subunit B berikatan dengan reseptor sebagai gangliosida GM1 dan glikoprotein lain yang terdapat pada sel epitel. Sedangkan subunit A bergerak melintasi membran vakuola, berikatan dengan protein Gs yang mengontrol adenilat siklase. Karena interaksi tersebut, kadar cyclic adenosine monophosphate (cAMP) meningkat, yang menyebabkan sekresi klorida lebih banyak, dan penyerapan natrium dan klorida menurun. Perubahan yang dimodifikasi ini menyebabkan diare cair dan juga memicu sekresi prostaglandin dan menghasilkan sitokin inflamasi, yang mengakibatkan hilangnya air lebih lanjut. Di sisi lain, toksin STa yang tahan panas adalah peptida kecil yang berinteraksi dengan reseptor transmembran guanilat siklase, yang menyebabkan sekresi cGMP (siklik guanosin monofosfat) yang menyebabkan hipersekresi cairan.

2. *E. coli* Enteropatogenik (EPEC)

Awalnya, bakteri menempel pada sel permukaan epitel usus halus bersamaan dengan terganggunya mikrovili (disebut effacement), sehingga menimbulkan lesi pada mikrovili yang dikenal dengan istilah histopatologi Attachment/Effacement [A/E]. Pertama, mikrokoloni pada sel permukaan epitel dibentuk oleh pili pembentuk bundel yang dikodekan plasmid (BFP). Perlekatan selanjutnya dilakukan oleh gen-gen yang

ada di pulau patogenisitas yang dikenal sebagai “lokus penipisan enterosit”. Terdiri dari lebih dari 40 gen yang melakukan penempelan & penghancuran sel inang. Sistem sekresi bakteri tipe III, membantu bakteri mengeluarkan protein aktif dalam sel inang. Satu protein, Tir (reseptor intimin translokasi) dimasukkan ke dalam sel epitel untuk adhesin bakteri. Pengikatan reseptor Tir dan intimin menghasilkan polimerisasi aktin dan akumulasi elemen sitoskeletal di bawah bakteri yang menempel, yang menyebabkan kematian sel.



Gambar 3.5 Diagram Skema patogenesis EPEC

3. Enteroagregatif *E. coli* (EAEC)

Beberapa strain *E.coli* dapat menyebabkan diare kronis yang juga menyebabkan keterbelakangan mental pada bayi. Karakterisasi bakteri dilakukan dengan autoaglutinasi. Ini dimediasi oleh AAF1 (Bakteri ini dicirikan oleh kepatuhan autoaglutinasi fimbriae I, adhesin). EAEC menempel pada permukaan usus, yang merangsang sekresi lendir dan menyebabkan pembentukan biofilm yang kental. Biofilm melindungi kumpulan bakteri dari antibiotik & sel fagositik. EAEC menghasilkan racun enteroagregatif yang tahan panas dan toksin yang dikodekan plasmid yang menginduksi sekresi cairan.

4. *E. coli* Enterohemoragik (EHEC)

EHEC berhubungan dengan HUS (sindrom uremik hemolitik), yang menyebabkan gagal ginjal akut, defisiensi trombosit (trombositopenia), hemolisis intravaskular (anemia hemolitik mikroangiopati), gejala-gejala ini memperumit kasus. Serotipe EHEC, seperti O157:H7 merupakan strain yang umum menyebabkan penyakit EHEC menghasilkan racun Shiga (Stx-1 dan Stx-2,), keduanya merupakan racun tipe AB, Di sini subunit B berikatan dengan glikolipid spesifik seperti globotriasylyceramide[Gb3] yang terdapat pada sel endotel ginjal inang dan vili usus. Sebuah subunit diinternalisasi, dan dipecah menjadi dua molekul, satu bagian berikatan dengan 28S rRNA dan menghentikan sintesis protein. Strain EHEC lebih patogen jika memiliki Shiga seperti toksin dan aktivitas Attaching and Effacing.

5. *E. coli* enteroinvasif (EIEC)

Beberapa serotipe strain EIEC bersifat patogen seperti O124, O143, dan O164. Bakteri menyerang dan menyebabkan kerusakan pada epitel kolon. (Berhubungan dengan usus besar). Gejala: Diare encer, dapat berkembang menjadi disentri, demam, kram perut, dan sampel darah dan leukosit pada tinja. Invasi bakteri dimediasi oleh gen pInv. Bakteri menyebabkan lisis vakuola fagositik dan berkembang biak di sitoplasma. Pembentukan ekor aktin membantu bakteri bergerak di dalam sitoplasma dan melintasi sel epitel di sekitarnya. Ulserasi kolon terjadi karena kerusakan sel epitel dengan sitokin inflamasi yang distimulasi oleh bakteri.

Diagnosis *Escherichia coli*

1. Spesimen

Spesimen termasuk urin, darah, nanah, cairan tulang belakang, dahak, atau bahan lain, seperti yang ditunjukkan oleh lokalisasi proses penyakit.

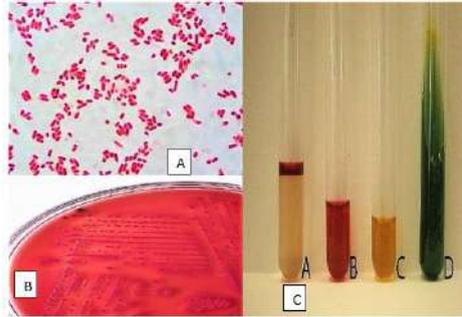
2. Pewarnaan gram

Menghasilkan pewarnaan gram negatif berbentuk batang, warna merah dengan sel satu-satu.

3. Kultur dan uji biokimia

Spesimen tanam pada agar darah dan diferensial media msialnya Mc agar atau endo agar. Dengan media diferensial, identifikasi awal yang cepat dari *E. coli* bisa diidentifikasi. Berikut gambaran identifikasi dari *Escherichia coli* dari pembenihan dan uji biokimia.

- a. Membentuk koloni merah muda fermentasi laktosa pada media MacConkey.
- b. Menghasilkan zona hemolisis di sekitar koloni pada agar darah.
- c. Kebanyakan bergerak (kecuali EIEC).
- d. Memfermentasi laktosa, glukosa, dan gula lainnya dengan produksi
- e. asam dan gas (kecuali sukrosa).
- f. Reaksi IMViC (+/+/-/-).
- g. Oksidase negatif.



Gambar 3.6 A. hasil pewarnaan Gram *E.coli*. B. Hasil pembenihan pada media diferensial, C. Hasil uji biokimia *E.coli*

Penatalaksanaan Infeksi *Escherichia coli*

Penatalaksanaan infeksi *Escherichia coli* (*E.coli*) tergantung pada jenis infeksi, tingkat keparahannya, dan lokasi infeksi.

Infeksi Saluran Pencernaan:

Jika infeksi *E. coli* menyebabkan diare dan muntah yang signifikan, sangat penting untuk mencegah atau mengatasi dehidrasi. Minumlah cairan secara teratur, termasuk oralit atau larutan elektrolit, untuk menggantikan cairan yang hilang.

Untuk mengurangi gejala seperti demam, nyeri perut, dan muntah, dapat digunakan obat-obatan yang direkomendasikan oleh dokter. Hindari obat antidiare tanpa resep, kecuali atas saran dokter.

Infeksi Saluran Kemih (ISK):

Infeksi saluran kemih oleh *E. coli* umumnya diobati dengan antibiotik, seperti ciprofloxacin atau trimethoprim/sulfamethoxazole. Mengonsumsi banyak cairan juga dianjurkan untuk membantu mengeluarkan bakteri dari saluran kemih.

Infeksi yang melibatkan organ tubuh lainnya, seperti sistem saraf pusat atau aliran darah, mungkin memerlukan perawatan lebih intensif dan penggunaan antibiotik intravena (IV). Penanganan yang cermat oleh tim medis diperlukan.

Pencegahan:

Pencegahan infeksi *E. coli* meliputi praktik kebersihan yang baik, seperti mencuci tangan dengan sabun dan air sebelum makan atau setelah menggunakan toilet, serta memasak makanan dengan baik, terutama produk hewani. mengonsumsi susu mentah atau produk susu yang tidak dipasteurisasi, dan hindari makanan atau minuman yang bisa terkontaminasi oleh *E. coli*, seperti air minum dari sumber yang tidak terpercaya.

Pemanfaatan *E.coli* Untuk Pengobatan dan bidang lainnya

Escherichia coli (*E.coli*) adalah mikroorganisme yang memiliki banyak manfaat dalam berbagai bidang, termasuk pengobatan dan aplikasi lainnya. Berikut adalah beberapa pemanfaatan utama *E. coli* dalam berbagai bidang:

Biomedis dan Pengobatan:

Produksi Antibiotik: *E. coli* telah digunakan dalam produksi antibiotik seperti streptomisin dan kanamycin melalui teknik rekombinan genetika.

Produksi Protein Terapeutik: *E. coli* digunakan untuk menghasilkan protein terapeutik, seperti insulin, vaksin, dan faktor koagulasi, yang digunakan dalam pengobatan penyakit seperti diabetes dan hemofilia.

Studi Genetika: *E. coli* adalah model organisme dalam penelitian genetika dan biologi molekuler, membantu dalam pemahaman dasar tentang gen dan regulasi genetik.

Bioproduksi dan Bioteknologi:

Produksi Bahan Kimia: *E. coli* telah dimodifikasi secara genetik untuk menghasilkan berbagai bahan kimia industri, termasuk asam amino, asam organik, dan bioplastik.

Bioremediasi: Beberapa strain *E. coli* dapat digunakan untuk membersihkan lingkungan dari polutan berbahaya, seperti logam berat dan senyawa organik yang terkontaminasi.

Produksi Bahan Bakar: Penelitian sedang dilakukan untuk mengubah *E. coli* menjadi produsen biofuel, seperti bioetanol dan biodiesel.

Industri Makanan dan Minuman:

Fermentasi: *E. coli* digunakan dalam proses fermentasi untuk menghasilkan produk seperti yogurt, keju, dan bir.

Produksi Enzim: Beberapa strain *E. coli* dapat digunakan untuk memproduksi enzim yang digunakan dalam industri makanan untuk meningkatkan proses produksi atau kualitas produk.

Penelitian Lingkungan:

Biomarker Pencemaran: *E. coli* dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai kontaminasi udara dan kualitas udara dalam penelitian lingkungan.

Penelitian Akademis:

Penelitian Dasar: *E. coli* merupakan organisme model dalam penelitian dasar di berbagai bidang ilmu pengetahuan, termasuk biologi sel, biokimia, dan mikrobiologi.

Teknik Kloning dan Rekombinan Genetika:

E. coli adalah host umum untuk teknik rekombinan genetika dan kloning DNA, yang digunakan dalam berbagai aplikasi bioteknologi.

Daftar Pustaka

- Abigail Clements, Cedric N. Berger, Mariella Lomma, Gad Frankel, Chapter 15 - Type 3 secretion effectors, Editor(s): Michael S. Donnenberg, *Escherichia coli* (Second Edition), Academic Press, 2013, Pages 451-497, ISBN 9780123970480, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397048-0.00015-2>.
- Delhaye, Antoine & Collet, Jean-François & Laloux, Géraldine. (2019). A Fly on the Wall: How Stress Response Systems Can Sense and Respond to Damage to Peptidoglycan. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 9. 380. 10.3389/fcimb.2019.00380.
- Dubreuil, J. (2008). *Escherichia coli* STb toxin and colibacillosis: Knowing is half the battle. *FEMS microbiology letters*. 278. 137-45. 10.1111/j.1574-6968.2007.00967.x.
- Jawetz, E., Melnick, J.L. & Adelberg, E.A., 2016, *Medical Microbiology*, Mc Graw Hill Education 27 edition, ebook version
- Levinson, Warren (2016) *Review of Medical Microbiology and Immunology*. McGraw Hill, New York. ISBN 978 007 184 574 8
- Liam J. Worrall, Julien R.C. Bergeron, Natalie C.J. Strynadka, Chapter 14 - Type 3 secretion systems, Editor(s): Michael S. Donnenberg, *Escherichia coli* (Second Edition), Academic Press, 2013, Pages 417-450, ISBN 9780123970480, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397048-0.00014-0>.
- Lisa M. Willis, Chris Whitfield, Chapter 17 - Capsule and lipopolysaccharide, Editor(s): Michael S. Donnenberg, *Escherichia coli* (Second Edition), Academic Press, 2013, Pages 533-556, ISBN 9780123970480, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397048-0.00017-1>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123970480000176>)

- Luppi, Andrea. (2017). *Swine enteric colibacillosis: Diagnosis, therapy and antimicrobial resistance. Porcine Health Management*. 3. 10.1186/s40813-017-0063-4.
- McVey, D.; Kennedy, M.; Chengappa, M.; Wilkes, R. *Veterinary Microbiology*; John Wiley & Sons, Incorporated: Newark, NY, USA., 2022
- Parker, N.T.,Schneegurt, M.,Tu, A.H.T.,Forster, B.M.,Lister, P., *Microbiology*, 2016, ISBN :9781947172791
- Parija, Subhash Chandra (2012) *Textbook of Microbiology and Immunology* Second Edition. E-Book.
- Ryan K.J.(Ed.), (2017). *Sherris Medical Microbiology, 7e*. McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2268§ionid=176081144>
- Timothy J. Wells, Ian R. Henderson,Chapter 16 - Type 1 and 5 secretion systems and associated toxins,
- Editor(s): Michael S. Donnenberg,Escherichia coli (Second Edition),Academic Press,2013,
- Pages 499-532,ISBN 9780123970480,<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397048-0.00016-4>.
- Typas, A., Banzhaf, M., Gross, C., A., et all, *From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology*, Pubmed, DOI: 10.1038/nrmicro2677.

Profil Penulis



Rohayati, M.Si.

Penulis merupakan staff pengajar di Poltekkes Kemenkes Bandung, ketertarikan penulis terhadap bidang imunologi di mulai sejak tahun 2016, di dukung dengan topik penelitian penulis di bidang imunologi meskipun bacgroundnya seorang ahli teknologi laboratorium medik, tetapi topik penulis bidang interleukin mengharuskn penulis untuk mempelajari bidang imunologi lebih dalam. Saat ini penulis masih melakukan risetnya untuk keperluan lanjut studi.

Penulis memiliki kepakaran dibidang Toksikologi klinik dan imunologi. Dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kemenristek DIKTI dan kemenkes.

Email Penulis: rohayati.tlm@staff.poltekkesbandung.ac.id

SALMONELLA SP.

Nangsih Sulastri Slamet, S.Si., M.Si., Apt.

Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Gorontalo

Pendahuluan

Makanan sangat penting bagi manusia karena digunakan untuk tumbuh dan berkembang. Namun, makanan yang terkontaminasi dapat menyebabkan infeksi bawaan makanan (*foodborne disease*). Makanan yang tidak bersih dapat mengandung bakteri yang menyebabkan *Salmonellosis* atau tifus. Bakteri *Salmonella sp* menyebabkan penyakit tifus. Gejala akut *Salmonellosis* yaitu demam, sakit perut, diare, dan kadang-kadang muntah (Virdianita et al., 2022).

Angka kejadian penyakit demam tifoid pada tahun 2018 secara global sangat tinggi, mencapai 11–20 juta kasus per tahun, menyebabkan sekitar 128.000–161.000 kematian setiap tahun (World Health Organization, 2023). Hasil penelitian kasus di rumah sakit besar di Indonesia menunjukkan bahwa jumlah kasus tifoid terus meningkat dari tahun ke tahun, dengan rata-rata kesakitan 500/100.000 orang dan tingkat kematian sekitar 0,6–5%. Pada kelompok usia 3–19 tahun, demam tifoid banyak terjadi. Menurut Profil Kesehatan Indonesia tahun 2009, demam tifoid menempati posisi ke 3 sebagai penyakit terbanyak yang dirawat inap di 80.850 rumah sakit di Indonesia. Di Indonesia, angka kematian akibat demam tifoid masih tinggi, dengan CFR (Rate of Case Fatality) sebesar 10% (Putra, 2020).

Sejarah

Bakteri *Salmonella* pertama kali ditemukan oleh Sohlerin pada tahun 1839 dan diisolasi oleh Eberth pada tahun 1880 dari kelenjar getah bening mesenterika dan limpa seseorang yang meninggal karena demam tifoid. *Salmonella* dibudidayakan pada tahun 1888 oleh Salmon dan Smith dari babi yang mati karena hog cholera. Bakteri *Salmonella* sebagai agen penyebab gastroenteritis diisolasi oleh Gartner pada tahun 1888 dari kasus gastroenteritis yang fatal pada seorang pemuda yang memakan daging mentah yang diambil dari sapi yang sakit. *S. typhimurium* diisolasi oleh Loeffler pada tahun 1892 dari tikus yang terinfeksi. Pada tahun 1896, Achard dan Bensaude mengisolasi suatu organisme yang mereka beri nama *Bacillus paratyphique* dan organisme tersebut menurut Boicot (1911) adalah *S. schottmulleri*. Agen etiologi penyakit Pullorum (*S. pullorum*) dijelaskan oleh Rettger pada tahun 1899 dan penyakit ini disebut septikemia fatal pada anak ayam. Schottmuller pada tahun 1900 menunjukkan bahwa terdapat 2 jenis basil paratifoid; ini kemudian diganti namanya menjadi *S. paratyphi* A dan B. Nama *Salmonella* diusulkan untuk genus tersebut oleh Lignieres pada tahun 1900 untuk menghormati ahli bakteriologi hewan Amerika Daniel E. Salmon yang menjadi resmi pada tahun 1934. *S. panama* diisolasi oleh Yordania selama wabah di antara pasukan Amerika di Terusan Panama. Hormaeche dan Peluffo pada tahun 1936 dilaporkan isolasi *S. montevideo* dari seekor monyet di Uruguay. Pada tahun 1939, bakteri Gram-negatif diisolasi dari bangkai kadal di Arizona dan untuk sementara diidentifikasi sebagai *S. var arizona*. *S. melagridis* dijelaskan oleh Bruner dan Edwards pada tahun 1940 (Rahman et al., 2018).

Morfologi dan Fisiologi

Salmonella adalah bakteri pendek (1- 2 μm), Gram negatif, berbentuk batang yang tidak membentuk spora, biasanya motil dengan *flagella peritrisous*. *Salmonella* adalah bakterio anaerob fakultatif yang secara biokimia dikarakterisasi dengan kemampuannya memfermentasi glukosa yang memproduksi asam dan gas, dan ketidakmampuannya menggunakan laktosa dan sukrosa. Temperatur pertumbuhan optimumnya 38 °C. *Salmonella* dapat tumbuh pada aktivitas air yang rendah ($a_w \leq 0,93$) yang responnya tergantung strain dan jenis pangan. *Salmonella* aktif bertumbuh pada kisaran pH 3,6 – 9,5 dan optimal pada nilai pH mendekati normal (Fatiqin et al., 2019).

Berdasarkan literatur lain *Salmonella* berbentuk batang lurus, tidak membentuk spora, berukuran sedang, berukuran sekitar (0,7 - 1,5 \times 2,0 - 5,0 Mm), Gram-negatif, tidak berkapsul, tidak cepat asam, tetapi sel mudah diwarnai dengan pewarna umum, seperti metilen biru atau karbol-fuchsin. Mereka bersifat anaerobik fakultatif, dapat tumbuh dengan baik dalam kondisi aerobik dan anaerobik. Mereka bersifat kemoorganofilik, memiliki jenis metabolisme respirasi dan fermentasi. Bakteri *Salmonella* menggunakan *flagela peritrichous* untuk pergerakannya (Gambar 1) (kecuali *S. pullorum* dan *S. gallinarum*). Beberapa *Salmonella* memiliki fimbriae (Rahman et al., 2018; Tortora et al., 2023).



Gambar 4.1 Bakteri Salmonella dengan Flagela Peritrichous

Suhu optimal untuk mendukung pertumbuhannya adalah 37 °C, tetapi beberapa pertumbuhan yang diamati umumnya melebihi suhu sekitar 5 – 47 °C, dan mati pada suhu 60 °C dalam waktu 10 menit. *Salmonella* dapat tumbuh dalam kisaran pH sekitar 4,0 - 9,0, dengan pH optimal sekitar 7,0, meskipun beberapa karakteristik seluler seperti *flagela* dan *fimbria* mungkin tidak terlihat pada kondisi pH ekstrem dan dapat tumbuh dalam aktivitas air (Aw) sekitar 0,93 - 0,98, dapat mentolerir NaCl 8%.

Umumnya, *Salmonella* memfermentasi karbohidrat dengan produksi asam dengan atau tanpa gas. Biasanya, glukosa, manitol, arabinosa, maltosa, dulcitol, sorbitol, mucate, trehalose, xilosa, mannose, dan rhamnose difermentasi, tetapi tidak laktosa, sukrosa, rafinosa, salisin atau adonitol. *Salmonella* mendekarboksilat asam amino lisin, ornitin, dan arginin, tetapi tidak asam glutamat. *S. typhi* luar biasa karena kekurangan ornithine decarboxylase, namun *S. paratyphi* kekurangan enzim lisin dekarboksilase.

Genus *Salmonella* negatif untuk oksidase, urease, *Beta-galaktosidase*, fenilalanin deaminase, DNAase, uji ONPG, uji Indole, dan uji *Voges-Proskauer*. Namun mereka mereduksi nitrat menjadi nitrit dan positif katalase, metil merah, dan menghasilkan hidrogen sulfida (H₂S) dalam medium besi klorida-gelatin, kecuali *S. paratyphi* A, *S. choleraesuis*, *S. typhi suis*, dan *S. sendai*. Mereka tidak dapat memproduksi asetil metil-karbinol, dan tidak memanfaatkan glukonat, maupun mencairkan gelatin. Bakteri *Salmonella* dapat tumbuh di KCN namun pemanfaatannya untuk malonat dan sitrat bervariasi. Berbeda dengan bakteri enterik lainnya, pertumbuhan *Salmonella* tidak dihambat oleh bahan kimia tertentu, seperti hijau cemerlang, natrium tetrataionat, natrium deoksikolat. Oleh karena itu senyawa tersebut digunakan

pada media selektif untuk mengisolasi *Salmonella*. Mereka bertahan hidup dalam keadaan beku dalam air untuk waktu yang lama dan dapat bertahan selama beberapa bulan di lingkungan mikro seperti kotoran, tanah lembab, dan sedimen sungai (Rahman et al., 2018; Tortora et al., 2023).

Klasifikasi

Klasifikasi *Salmonella* telah menjadi kontroversi selama bertahun-tahun, sekarang klasifikasi taksonominya bergantung pada skema Kauffman – White (1934) di mana pengetikan terutama dilakukan menggunakan metode serologis. Identifikasi antigen somatik (O), flagela (H) dan kapsuler (K) atau (Vi). Menurut tata nama terbaru, genus *Salmonella* terdiri dari dua spesies utama:

1. *Salmonella enterica*

Tergantung pada perbedaan reaksi biokimia, sifat antigenik, adaptasi inang, distribusi geografis dan keterkaitan DNA, spesies ini dibagi lagi menjadi 5 subspecies:

- a. Subspesies I: *S. enterica* subspecies *enterica*: Ini mencakup sebagian besar serotipe *Salmonella* yang mengandung sekitar 1435 serovar yang umumnya menyebabkan penyakit pada manusia dan hewan berdarah panas.
- b. Subspesies II: *S. enterica* subspecies *salamae*: Berisi sekitar 485 serovar dan menyebabkan penyakit pada hewan berdarah dingin, sedangkan infeksi serotipe *Salmonella* ini pada manusia jarang didokumentasikan.
- c. Subspesies III: Terdiri dari 94 serovar, terutama terdapat pada reptil dan burung. Berdasarkan teknik hibridisasi DNA, kelompok ini dibagi lagi menjadi:

- 1) Subspesies III a: *S. enterica* subspesies *arizonae*.
 - 2) Subspesies III b : *S. enterica* subspesies *diarizonae* : Terdiri dari 321 serovar, pembagian ini berkorelasi dengan perbedaan antigen flagela dan kecepatan fermentasi laktosa.
- d. Subspesies IV: *S. enterica* subspesies *houtenae*: Terdiri dari 96 serovar.
- e. Subspesies V: *S. enterica* subspesies *indica*: Terdiri dari 11 serovar.

2. *Salmonella bongori*

Salmonella bongori ini lebih sering terdapat pada hewan berdarah dingin dan lingkungan. Tujuh belas serovar telah diidentifikasi dan simbol V digunakan untuk membedakannya dari serovar subspesies *S. enterica enterica*.

Mengenai patogenisitas *Salmonella*, serovar subspesies I sangat patogen, sedangkan serovar subspesies lain dan *S. bongori* relatif kurang patogen terhadap hewan dan manusia. Berdasarkan sifat biokimianya, *Salmonella* dikelompokkan menjadi tiga spesies:

- a. *S. choleraesuis*: Hanya mempunyai satu serovar, dan menyerang babi
- b. *S. typhi*: Hanya mempunyai satu serovar, dan terutama menyerang manusia.
- c. *S. enteritidis*: Berisi sekitar 2000 serovar, yang masing-masing diberi nama spesies dan mencakup semua serovar yang saat ini menginfeksi hewan dan manusia.

Salmonella juga dapat dibagi menurut predileksi inangnya menjadi 3 kelompok:

- a. *Salmonella* yang terutama beradaptasi pada manusia: termasuk *S. typhi* dan *S. paratyphi*.
- b. *Salmonella* yang terutama beradaptasi pada inang hewan tertentu meliputi: *S. choleraesuis* dan serovar *S. enteritidis* seperti *S. pullorum*, *S. gallinarum*, dan *S. dublin*.
- c. *Salmonella* yang belum beradaptasi pada inang tertentu: mencakup lebih dari 2000 serovar *S. enteritidis* yang menyerang manusia dan hewan lainnya. Serotipe baru terus diidentifikasi dan ditambahkan ke serotipe yang sudah diklasifikasikan.

Sumber *Salmonella* Sp.

1. Manusia

- a. Saluran usus manusia (yang sakit, dalam masa pemulihan, dan pembawa sub-klinis) merupakan sumber utama *Salmonella*, yang merupakan organisme yang keluar dan masuk ke dalam air sehingga menyebabkan kontaminasi pada produk unggas dan makanan lain ketika air tersebut digunakan.
- b. Masyarakat yang berada di peternakan unggas dan peternakan dapat membawa *Salmonella* secara mekanis melalui alas kaki, pakaian dan tangan yang terkontaminasi, sehingga dapat menularkan infeksi dari unggas ke sapi, domba, babi, anjing, kucing, kuda di peternakan yang sama dan sebaliknya.

2. Hewan

Beberapa serotipe terbatas pada reservoir hewan tertentu, namun banyak juga yang mampu melakukan persilangan antar spesies dan menyebabkan penyakit pada manusia, melalui kontak langsung dan melalui makanan (*zoonosis*). Kotoran hewan lebih penting dibandingkan kotoran manusia dan perlu diperhatikan bahwa kulit hewan dan produk unggas dapat terkontaminasi dari sumber ini. Pakan yang terkontaminasi terutama yang mengandung tepung tulang, tepung ikan dan tepung daging dianggap sebagai sumber *Salmonellosis* pada hewan ternak.

Pewarna hewan seperti carmine yang digunakan dalam obat-obatan, makanan, dan kosmetik juga dianggap sebagai sumber infeksi. Hewan pangan (khususnya unggas) yang dipelihara secara intensif masih menjadi sumber utama *Salmonella* di berbagai negara. Meskipun sebagian besar infeksi *Salmonella* pada hewan tidak menunjukkan gejala, sebagian besar hewan yang terinfeksi menjadi pembawa penyakit subklinis. Reservoir hewan yang paling umum adalah ayam, kalkun, ayam guinea, burung pegas, burung puyuh, burung pipit, burung beo, bebek, angsa, kenari, kutilang, merpati cincin, merpati, unggas kacang, dan belibis. *Salmonella* juga dapat ditemukan pada ikan, terrapin, katak, hewan peliharaan rumah (kura-kura, anjing, dan kucing), hewan pengerat, reptil (Ular dan kadal umumnya tertular beberapa serotipe), kerang dari air bawaan, sapi, domba, kambing, babi, kuda, chinchilla, cerpelai, simpanse, kelinci, dan babi guinea. Namun, *Salmonella* jarang terdapat pada hewan ratite termasuk burung unta, emu, rhea, kasuari, dan kiwi, sementara lusinan hewan peliharaan dan liar lainnya juga menjadi rumah bagi organisme ini.

3. Makanan

Makanan yang berasal dari hewan terutama unggas merupakan sumber penting infeksi *Salmonella* pada manusia, terutama makanan yang mungkin terkontaminasi selama penanganan oleh pasien yang sakit atau pembawa penyakit. Unggas mentah dan kurang matang, daging sapi dan babi, produk daging (burger, makan siang, hash, dan sosis), susu (segar, mentah, difermentasi, tidak dipasteurisasi, tidak dipasteurisasi secara memadai, dipasteurisasi ulang, dipasteurisasi atau penanganannya tidak tepat), produk susu (es krim, keju, mentega, yoghurt, dan custard), telur (kutikula cair, kering, beku, retak, rusak atau belum matang, kotor, kotor, kurang matang, terkontaminasi selama pemrosesan, dan telur lantai), bahan turunan telur (campuran kue, kue kering adonan, makanan yang didukung dan Alaska, eggnog, dan mayones), roti gulung, mixer roti jagung, tepung kelapa, saus salad dan banyak makanan lain seperti wortel yang dianggap sebagai salah satu kendaraan yang paling sering terlibat dalam infeksi *Salmonella*.

4. Lingkungan

Salmonella yang keluar melalui tinja dapat mencemari padang rumput, sayuran, tanah, makanan, dan air. Namun, mereka dapat bertahan hidup selama 9 bulan atau lebih di lingkungan seperti tanah lembab, air, partikel tinja terutama kotoran hewan, darah dan tulang, serta tepung ikan. Pencemaran di lingkungan dapat menjadi sumber penularan bagi hewan lain dan manusia.

Jalur Penularan *Salmonella*

1. Manusia

- a. *Salmonella Non-Tifus* dapat ditularkan ke manusia melalui makanan atau air yang terkontaminasi, kontak dengan hewan (paling sering hewan peliharaan atau hewan ternak) atau dari lingkungan yang terkontaminasi, karena bersifat *zoonosis* dan memiliki reservoir hewan yang sangat besar.
- b. *Salmonella typhoid* dan demam enterik lainnya terutama ditularkan ke manusia melalui penyebaran dari orang ke orang karena organisme ini tidak memiliki reservoir hewan yang signifikan. Kontaminasi melalui kotoran manusia merupakan cara penyebaran utama, dan media yang biasa digunakan adalah air yang terkontaminasi.

2. Unggas

a. Transmisi Vertikal

Penularan *Salmonella* dari kelompok induk yang terinfeksi ke keturunannya melalui telur (penularan ovarium) dan bahkan ke anak ayam yang menetas dari telur yang dihasilkan oleh keturunan yang terinfeksi yang menyebabkan penyebaran organisme secara lateral di tempat penetasan, unit induk dan pemeliharaan. *Salmonella* pada cangkang telur mampu menembus cangkang selama inkubasi dan menyebabkan penularan bakteri secara vertikal.

b. Transmisi horisontal

Salmonella juga dapat menyebar secara horizontal di dalam dan di antara kawanan ternak. Hal ini terjadi melalui mekanisme yang mencakup kontak langsung antara burung dengan burung,

konsumsi kotoran, sampah, bahan makanan, air, atau personel, peralatan, dan lingkungan yang terkontaminasi. Penularan juga dapat terjadi di dalam kawanan karena mematuk tanah atau sampah yang terkontaminasi, kanibalisme burung yang terinfeksi, luka pada kulit, atau memakan telur yang terinfeksi. Telur telah diidentifikasi secara positif sebagai sarana utama penularan dan penyebab penting baik kasus sporadis maupun wabah. Telur terutama terkontaminasi saat melewati kloaka, tempat *Salmonella* dalam tinja menempel pada permukaan cangkang yang hangat dan basah dan mungkin masuk ke dalam saat telur mendingin.

Vektor biologis, burung liar, anjing, kucing, mencit, tikus, hewan pengerat, kecoak atau kotorannya, manusia dan kotorannya kadang-kadang diidentifikasi sebagai faktor risiko kontaminasi unggas komersial karena penyebaran dan amplifikasi *Salmonella* pada kawanan unggas.

Umumnya penularannya melalui jalur *feco-oral*, namun infeksi melalui selaput lendir konjungtiva atau saluran pernafasan bagian atas jarang dilaporkan.

Patogenesis *Salmonella*

Patogenesis *Salmonella* merupakan fenomena multifaktorial dan bervariasi tergantung serovar, dosis, usia dan status kekebalan tubuh, karena infeksi ini hampir selalu didapat melalui konsumsi mikroorganisme, biasanya melalui kontaminasi makanan atau air. Penyakit ini kadang-kadang endemik di peternakan, di kandang dan klinik, kejadiannya sering kali tinggi, namun kejadian infeksi klinisnya rendah.

Stres akibat transportasi, kepadatan penduduk, kehamilan, proses melahirkan, kekurangan air, terapi antimikroba oral, pembedahan, penurunan imunitas, penyakit virus sistemik dan kronis dapat memicu penyakit klinis pada hewan dan manusia.

Faktor virulensi yang terlibat dalam infeksi *Salmonella* sangat banyak dan kompleks, yang meliputi:

1. Kemampuan untuk menyerang sel (agen yang berkontribusi seperti antigen polisakarida permukaan O, antigen H flagellar, dan fimbriae).
2. Lapisan lipopolisakarida yang lengkap.
3. Kemampuan bereplikasi secara intraseluler.
4. Elaborasi setidaknya tiga racun:
 - a. *Endotoksin*: Ini adalah lipopolisakarida pada dinding bakteri, yang dapat menyebabkan demam ketika dilepaskan ke aliran darah orang yang terinfeksi.
 - b. *Enterotoksin*: Ini mengurangi respon sekretaris oleh sel-sel epitel yang mengakibatkan akumulasi cairan di lumen usus sementara diperkirakan bahwa toksin ini mungkin tidak memainkan peran utama dalam diare yang terlihat pada keracunan makanan *Salmonella*.
 - c. *Sitotoksin*: Menyebabkan kerusakan struktural pengkelat besi pada sel epitel usus dengan menghambat sintesis protein.
5. Protein pengkelat besi (siderofor dan enterobaktin bakteri) menyediakan zat besi dari protein pengikat besi inang yang diperlukan untuk pertumbuhan bakteri.
6. Beberapa faktor virulensi lain diketahui berkontribusi terhadap pembentukan penyakit seperti pil adhesi,

produksi colicin dan porin, kemampuan untuk melawan efek mematikan dari komplemen serum dan plasmid besar (30-60 mega dalton).

Setelah *Salmonella* non-tifoid tertelan, ia berkolonisasi di mukosa sekum, ileum, dan usus besar (terkadang basil masuk melalui mukosa faring, menempel pada sel epitel vili usus, menginduksi masuknya bakteri tersebut ke dalam sel melalui proses endositosis, melewati sel (*transcytosis*) dan dalam waktu 24 jam ditemukan di lamina propria dan sub mukosa, di mana mereka dengan cepat difagositosis oleh polimorf dan makrofag, jika status kekebalan tubuh berkurang, ia menyebar dan berkembang biak di dalam sel fagosit (kebanyakan makrofag).) di dalam fagosom.

Produksi sitotoksik dan enterotoksin oleh organisme kemungkinan besar berkontribusi terhadap kerusakan usus dan memicu respons inflamasi, kemudian mukosa usus melepaskan prostaglandin yang mengaktifkan adenilat siklase dan mengakibatkan peningkatan siklik *Adenosine Monophosphate* (cAMP) menginduksi sekresi air, bikarbonat, dan klorida yang dapat menyebabkan peningkatan cairan dalam lumen usus dan diare, juga dapat menyebabkan ulserasi dan kerusakan mukosa. Feses mungkin mengandung darah, lendir, dan neutrofil, namun infeksi usus dapat menyebabkan bakteremia, atau septikemia, yang menyebabkan kematian atau infeksi, mungkin tetap terlokalisasi di organ dalam.

Sebaliknya, *S. typhi* masuk ke saluran pencernaan, menyerang jaringan limfatik lokal, melewati aliran darah ke berbagai organ, dan berkembang biak di hati, kandung empedu, peradangan usus bisa sangat intens yang dimanifestasikan oleh hiperplasia limfoid (seperti pada bercak Peyer) yang menyebabkan nekrosis lokal pada jaringan, menyebabkan ulserasi dan perforasi usus serta perdarahan (Rahman et al., 2018; Tortora et al., 2023).

Isolasi dan Identifikasi *Salmonella sp.*

25g masing-masing sampel ditempatkan ke dalam 175 ml kaldu laktosa dan 10g sampel dilarutkan dalam 90ml larutan Ringer tanpa homogenisasi untuk mencegah cedera pada sel bakteri.

Kaldu laktosa (LB) digunakan untuk pra-pengujian dan homogenisasi sampel makanan dilakukan karena dapat merusak sel bakteri dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Kaldu selenite (SB) digunakan untuk media pengayaan selektif *Salmonella sp.* selama 24 jam pada suhu 37°C.

1. Jumlah Mikroba Total

Cawan yang berisi media Pour Count Agar (PCA) digunakan untuk menghitung bakteri heterotrofik setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Media Potato Dextrose Agar (PDA) digunakan untuk menghitung jumlah total jamur setelah diinkubasi pada suhu kamar selama 72 jam tanpa adanya pergerakan. Karena sebagian besar spesies jamur merupakan pembentuk spora, maka pergerakannya akan menyebabkan spora menyebar sehingga memberikan perhitungan yang salah.

2. Morfologi Koloni

Bismuth Sulfite Agar (BSA) digunakan sebagai media selektif untuk pertumbuhan *Salmonella sp.* Diagram alir dari total pekerjaan diberikan pada Gambar. 1. Karakteristik morfologi (ukuran, bentuk, tekstur permukaan, tepi, ketinggian, warna, opacity dll) yang dikembangkan setelah 24 jam inkubasi, dipelajari dan dicatat dengan cermat.

3. Studi Mikroskopis

Karakteristik mikroskopis (ukuran, bentuk, susunan, warna, reaksi Gram) diamati sesuai dengan metode

yang dijelaskan dalam Manual Metode Bakteriologi Umum oleh American Society of Microbiology (ASM, 1981). Pewarnaan Gram dilakukan untuk mengamati ukuran, bentuk, susunan, dan reaksi Gram.

4. Tes Biokimia

Beberapa tes biokimia (pelatihan CDC, 2012) dilakukan untuk mendeteksi aktivitas fisiologis dari strain terisolasi yang dipilih.

a. Tes Oksidase

Reaksi positif membentuk warna ungu tua dalam waktu 5-10 detik. Reaksi tertunda membentuk warna dalam waktu 10-60 detik. Reaksi negatif tidak membentuk warna atau membentuk warna setelah 60 detik.

b. Uji Katalase

Beberapa tetes hidrogen peroksida ditempatkan pada kaca objek yang bersih dan kemudian sejumlah kecil kultur berumur 24 jam diambil dan dicampur dengan hidrogen peroksida dan pembentukan gelembung segera menunjukkan reaksi positif.

c. Tes Motilitas

Media SIM (sulfida, indol, motilitas) yang berisi botol *McCartney* diinokulasi dengan organisme uji melalui satu tusukan dengan kawat lurus dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Hasil motilitas positif ditunjukkan dengan menyebarnya garis tusuk. Karena hanya bakteri motil yang dapat menyebar melalui media SIM semi padat dengan flagela dan pilinya. Dan bakteri non-motil tidak menyebar karena mereka kekurangan organel yang diperlukan untuk motilitas.

d. Uji Produksi Indole

Uji ini dilakukan untuk mengetahui produksi indol dari asam amino tripton. Terbentuknya indole ditunjukkan dengan terbentuknya lapisan warna merah cherry pada bagian atas setelah penambahan reagen Kovac. Dan reaksi negatif ditunjukkan dengan warna coklat tua.

e. Uji Produksi Hidrogen Sulfida

Tes ini dilakukan pada KIA (*Kliggler's Iron Agar*). Puntung diinokulasi dengan kultur bakteri berumur 24 jam dan kemiringannya diinokulasi dengan cara digores. Diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Reaksi positif fermentasi glukosa dan laktosa ditunjukkan dengan warna kuning pada bagian pantat dan miring. Adanya retakan menunjukkan produksi asam. Menghitamnya medium menunjukkan produksi hidrogen sulfida. Miring merah muda-merah tetapi kuning tetapi menunjukkan fermentasi glukosa tetapi tidak laktosa.

f. Uji MR (Metil merah)

Setiap tabung media kaldu diinokulasi dengan organisme dari sampel dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

g. Tes Voges-Proskauer (VP)

Tes ini digunakan untuk mengetahui kemampuan beberapa organisme dalam menghasilkan senyawa non-asam atau netral seperti asetilmetilkarbonil dari asam organik yang berasal dari metabolisme glukosa. Kebanyakan *Salmonella* sp. adalah VP-negatif (CDC dan pelatihan pencegahan, 2012). Setiap tabung diinokulasi secara loop dengan teknik steril dan

diinkubasi semalaman pada suhu 37°C. Reagen Barritt ditambahkan dan ditunggu selama 15 menit.

h. Pemanfaatan Sitrat

Dengan tidak adanya gula yang dapat difermentasi, beberapa mikroba dapat menggunakan sitrat sebagai sumber energi jika mereka memiliki enzim sitrat. Agar sitrat ditusuk dan digores dengan jarum dengan teknik tetap steril dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

i. Fermentasi Karbohidrat

Setiap tabung diinokulasi dengan loop dan tidak dilakukan pengocokan karena dapat memaksa gelembung udara di dalam botol kaca terbalik yang dapat memberikan hasil positif palsu dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

Daftar Pustaka

- Fatiqin, A., Novita, R., Apriani, I., Biologi, P., Sains, F., & Teknologi, D. (2019). Pengujian Salmonella dengan Menggunakan Media SSA dan E. Coli menggunakan Media EMBA pada Bahan Pangan. *Jurnal Indobiosains*, 1(1). <https://jurnal.univpgri-palembang.ac.id/index.php/biosains>
- Putra, F. P. (2020). *Karakteristik Penderita Demam Tifoid pada Anak di Berbagai Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2001 sampai dengan Tahun 2017*. Universitas Bosowa.
- Rahman, H. S., Mahmoud, B. M., & Othman, H. H. (2018). A Review of History, Definition, Classification, Source, Transmission, and Pathogenesis of Salmonella: A Model for Human Infection. *Journal of Zankoy Sulaimani - Part A*, 20(3 & 4), 11–20. <https://doi.org/10.17656/jzs.10730>
- Tortora, G. J., Case, C. L., Bair, W. B. (III), Weber, D. (Professor of biology), & Funke, B. R. (2023). *Microbiology: an introduction*. Pearson. <https://ci.nii.ac.jp/ncid/BD01929128.bib>
- Virdianita, A., Maulana, J., & Fitriyani, N. L. (2022). Cemaran Bakteri Salmonella pada Makanan dan Minuman yang Diperjualbelikan di Beberapa Wilayah Indonesia. *Jurnal Widya Mandiri*, 7(4), 85–91.
- World Health Organization. (2023). *Typhoid*.

Profil Penulis



Nangsih Sulastris Slamet, S.Si., M.Si., Apt.

Penulis dilahirkan di Tondano, Kabupaten Minahasa Provinsi Sulawesi Utara pada Tanggal 19 Desember 1987. Merupakan anak ke-dua dari pasangan Suparman Slamet dan Ramlah Tombokan (Alm). Penulis menyelesaikan program S1 di Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin lulus tahun 2009, menyelesaikan program Profesi di Program Studi Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin lulus tahun 2011 dan menyelesaikan program S2 di Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin lulus tahun 2016. Dosen di Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Gorontalo sejak 2011-2018 dan Dosen Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo sejak 2018 hingga sekarang. Saat ini tergabung dalam bidang Ilmu Bahan Alam dengan mengampu mata kuliah Farmakognosi, Fitokimia, Mikrobiologi Farmasi, Etnofarmasi, Industri Obat Tradisional, Farmasi Komunitas, Pemasaran Farmasi dan *Pharmapreneur*, *Pharmapreneur*, Biostatistik, Metodologi Penelitian di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo. Selain itu penulis juga aktif dalam menulis jurnal nasional maupun internasional serta aktif menulis buku ajar dan *book chapter*.

Email Penulis: nangsihslamet@poltekkesgorontalo.ac.id

Febri Sembiring, S.Si, M.Si, M.Sc

Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan

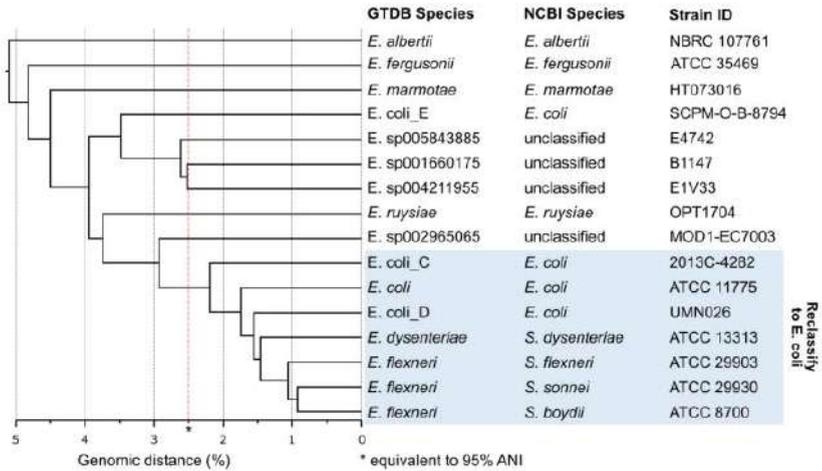
Pendahuluan

Penyakit diare yang disebabkan oleh bakteri, virus, atau parasite patogen merupakan masalah kesehatan Masyarakat yang utama. Perkiraan Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization) menunjukkan bahwa 1,5 juta kematian pada tahun disebabkan oleh diare pada tahun 2019, dan setengah juta dari kematian ini terjadi pada anak-anak (Dattani *et al.*, 2019). Pada tahun 2016, *Shigella sp.* menjadi penyebab utama kedua morbiditas dan mortalitas diare pada anak-anak di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, yang menyebabkan sekitar 60.000 kematian (Khalil *et al.*, 2018).

Shigella sp. adalah bakteri basil gram negatif yang invasif dengan penularan dari orang ke orang secara fekal-oral dan langsung dapat terjadi. *Shigella sp.* berevolusi dari kerabat enterobakteri yang tidak berbahaya dan dapat menyebabkan diare parah jika tertelan (Kotloff *et al.*, 2018). Untuk itu, penting untuk mempelajari lebih dalam tentang *Shigella sp.*

Morfologi dan Klasifikasi

Shigella merupakan bakteri gram negatif, berbentuk batang dan bersifat non-motil. *Shigella* adalah bakteri anaerobik fakultatif dan tidak memiliki spora yang masuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. Ukuran panjang *Shigella* adalah 1 sampai 3 μm dengan diameter 0,7 sampai 1 μm . Secara genotip dan fenotip, jenis bakteri ini sangat dekat dengan spesies *Eshcerichia coli*. Namun, *Shigella* kurang aktif dalam pemanfaatan karbohidrat, sehingga strain tersebut dapat dibedakan dan diidentifikasi secara biokimia dari spesies *Eshcerichia coli*. *Shigella* adalah salah satu patogen spesifik manusia (*Homo sapiens*) tertua, yang berevolusi 170.000 tahun yang lalu. Pada tahun 1888, Chantemesse dan Widel mengisolasi bakteri dari sampel feses yang dikumpulkan dari pasien masudia penderita disentri akut. Sepuluh tahun kemudian, Kiyosih Shiga mengisolasi dan mengidentifikasi strain *Shigella* sebagai agen penyebab utama disentri basiler pada manusia atau disebut Shigelosis (Anderson et al., 2016) Dua puluh tahun kemudian, kelompok yang bersifat serologis dari strain *Shigella* yang berbeda dapat diidentifikasi dan dibedakan. Kemudian dengan metode genetik, lebih dari 46 serotipe bakteri ini telah diidentifikasi dan diklasifikasikan. Empat sub-kelompok spesies *Shigella* telah diidentifikasi, termasuk *Shigella dysenteriae* (subgrup A; 15 serotipe), *Shigella flexneri* (subgrup B; 6 serotipe), *Shigella boydii* (subgrup C; 20 serotipe) dan *Shigella sonnei* (subgrup D; 1 serotipe) (Muthuirulandi Sethuvel et al., 2017). Keempat spesies ini dibedakan berdasarkan perbedaan reaksi biokimia dan antigen O lipopolisakaridanya. Empat spesies *Shigella* ditularkan secara luas pada manusia dan makanan melalui jalur fekal-oral.



Gambar 5.1 Filogenetik dan similaritas genom dari spesies *Escherichia coli* dan *Shigella* (Sumber: (Parks et al., 2021))

Gambar 5.1 menunjukkan hubungan filogenetik antara genom dari spesies *Escherichia coli* dan *Shigella*. *Escherichia coli* dan *Shigella* membentuk garis keturunan monofiletik. Anggota dari spesies *Shigella* mempunyai kemiripan genom yang tinggi dengan *Escherichia coli*. Diantara anggota *Shigella* yang paling mirip dengan *Escherichia coli* adalah *Shigella dysenteriae* dengan similaritas genom $\geq 95\%$.

Dalam upaya untuk mempertahankan spesies *Shigella* sebagai entitas yang dapat dikenali, mereka diklasifikasikan ulang sebagai spesies *Escherichia* di database taksonomi genom (Genome Taxonomy Database/GTDB). Ini mengakibatkan hampir 80% genom *Escherichia coli* direklasifikasi ke spesies baru termasuk spesies umum strain laboratorium *Escherichia coli* K-12 (menjadi *Escherichia flexneri*) karena lebih dekat hubungannya dengan jenis strain *Shigella flexneri* dibandingkan dengan jenis strain *Escherichia coli* (Parks et al., 2021).

Kingdom : *Bacteria*
 Filum : *Proteobacteria*
 Kelas : *Gammaproteobacteria*
 Ordo : *Enterobacteriales*
 Famili : *Enterobacteriaceae*
 Genus : *Shigella*

Shigella diklasifikasikan menjadi 4 spesies yang terdiri dari 43 serotipe. Karakteristik biokimia seperti kemampuan memfermentasi D-manitol dan sifat antigenik seperti perbedaan antigen O digunakan untuk membedakan dan mengklasifikasikan subkelompok dan serotipe *Shigella* (CDC, 2011). Spesies *Shigella* bersifat non-motil karena tidak memiliki antigen H dan K yang sesuai dengan flagela dan kapsulnya (Lampel, 2014). Karakteristik biokimia lain yang membedakan spesies *Shigella* termasuk reaksi negatif terhadap hidrogen sulfida, urease, glukosa (gas), lisin dekarboksilase, sukrosa, adonitol, inositol, laktosa (dalam 2 hari), kalium sianida, malonat, sitrat, dan salisin; dan positif metil merah (Andrews dan Jacobson, 2013). Pada cawan agar MacConkey, koloni *Shigella* berwarna agak merah muda dan bening, dengan atau tanpa tepi kasar. *Shigella* juga secara genetik sangat mirip dengan *Escherichia coli*. Beberapa peneliti percaya bahwa *Shigella* dan *Escherichia coli* harus diklasifikasikan sebagai satu genus (Mumy, 2014; Zuo et al., 2013; Lan dan Reeves, 2002).

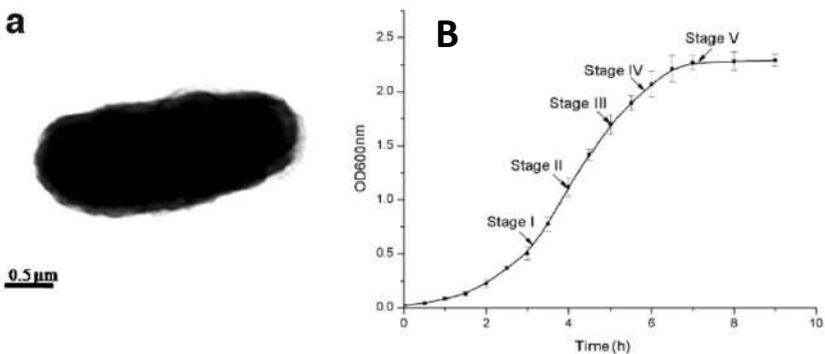
Tabel 5.1 Klasifikasi Subgrup *Shigella*

Subgrup	Species	Jumlah Serotipe	Fermentasi D-manitol
A	<i>dysenteriae</i>	15	-
B	<i>flexneri</i>	8 ^a	+
C	<i>boydii</i>	19 ^b	+
D	<i>sonnei</i>	1	+

1. Serotipe grup B 1-5 dibagi lagi menjadi 11 subserotipe
2. Meskipun skema penomoran serotipe grup C mencakup serotipe 20, namun hanya terdapat 19 serotipe karena *Shigella boydii* 13 kini direklasifikasi menjadi *Escherichia albertii*, dan telah dikeluarkan dari skema ini.

Kurva Pertumbuhan

Dalam sub-bab ini dibahas tentang kurva pertumbuhan dari *Shigella* yang ditumbuhkan pada medium cair Luria-Bertani pada suhu 37°C. Kurva pertumbuhan digunakan untuk mengetahui kecepatan pertumbuhan sel. Dari Gambar 5.2.B menunjukkan tiga fase pertumbuhan bakteri *Shigella*. Pertama, sel akan memulai membelah dari jam ke 0 sampai ke 1, disebut dengan fase lag. Kemudian, pertumbuhan dilanjutkan pada fase eksponensial, yaitu fase dimana sedang aktif melakukan pembelahan, sampai nilai OD mencapai 2,3. Terakhir, fase stasioner dimulai pada jam ke 7 dengan nilai rata-rata OD yang stabil yaitu 2,3. Pada fase ini, *Shigella* tidak lagi aktif membelah sel sehingga OD akan tetap stabil.



Gambar 5.2 Morfologi vegetative (a); kurva pertumbuhan dari bakteri *Shigella felxneri* (b)
(Sumber: (Chourabi et al., 2017; Zhu et al., 2007))

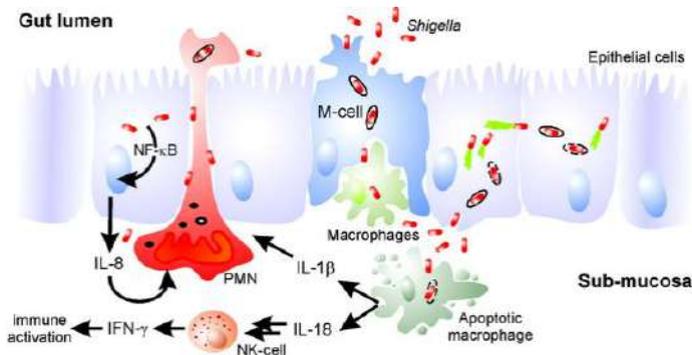
Tabel 5.1 menyediakan hubungan antara nilai OD dengan jumlah sel hidup (viable) yang ditumbuhkan dengan cara menyebar inokulum bakteri pada medium padat.

Tabel 5.1 Hubungan nilai OD600nm dan jumlah koloni viable *Shigella flexneri*

Stage	I	II	III	IV	V
OD _{600nm}	0.6	1.10±0.01	1.70±0.09	1.95±0.05	2.32±0.08
Viability counts (10 ⁸ CFU)	1.54±0.14	2.35±0.29	5.67±0.99	12.8±1.20	16.07±1.56

Patogenitas

Infeksi diawali dengan konsumsi *Shigella*, melalui kontaminasi fecal-oral dengan mengkonsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi. Bakteri ini sangat menular, karena 10 hingga 100 mikroorganisme saja sudah cukup untuk menyebabkan penyakit. Hal ini terjadi berkaitan dengan adanya sistem resistensi asam yang memungkinkan *Shigella flexneri* bertahan hidup dalam lingkungan asam di lambung. Selanjutnya, *Shigella* mampu menurunkan ekspresi peptida antimikroba yang seharusnya secara konsisten dikeluarkan oleh permukaan mukosa usus. Setelah melewati lambung dan usus kecil, bakteri mencapai usus besar yang menimbulkan infeksi. Gejala awal berupa diare yang disebabkan oleh enterotoksin atau sitotoksin, terjadi saat *Shigella* melewati usus kecil. Infeksi ini menimbulkan penyakit yang disebut Shigellosis dengan ciri khas invasi bakteri pada epitel kolon dan colitis inflamasi.



Gambar 5.3 Mekanisme patogenitas tingkat seluler oleh *Shigella flexneri*
(Sumber: (Schroeder & Hilbi, 2008))

Shigella flexneri melintasi epitel usus yang berulusi sebagai penghalang fisik dan fungsional untuk melindungi tubuh terhadap invasi bakteri komensal dan patogen lain. Pada fase awal infeksi, *Shigella flexneri* tampaknya tidak menginvasi penghalang epitel dari sisi apikal melainkan memicu penyerapan sel ke dalam sel M (*microfold cell*) dan transsitosis melintasi lapisan epitel. Sel M adalah sel epitel khusus yang secara terus menerus mengambil sampel partikel dari lumen usus dan mengirimkannya ke jaringan limfoid mukosa dibawahnya, tempat respons imun dimulai.

Setelah transsitosis, *Shigella flexneri* dilepaskan kedalam kantong intraepitel, tempat bakteri bertemu dengan makrofag yang menelan dan mendegradasi bahan yang masuk. *Shigella flexneri* memastikan kelangsungan hidupnya di makrofag dengan menginduksi apoptosis secara cepat. Kemudian sel makrofag disertai dengan pelepasan sitokin proinflamasi interleukin-1β (IL-1β) dan IL-18. Kedua sitokin tersebut merupakan mediator penting dari inflamasi akut dan masif yang ditimbulkan oleh *Shigella flexneri*. Sementara sinyal IL-1β memicu peradangan usus yang kuat yang merupakan karakteristik shigelosis, IL-18 terlibat dalam

pembentukan respons antibakteri yang efektif. IL-18 mengaktifkan sel *natural killer* (NK) dan meningkatkan produksi interferon gamma (IFN- γ), sehingga memperkuat respon imun bawaan. Namun, peran sitokin ini pada shigelosis belum sepenuhnya diketahui. Setelah dilepaskan dari makrofag yang sekarat, *Shigella flexneri* mampu menginvasi sel epitel dari sisi basolateral, keluar dari fagosom, dan bereplikasi di sitoplasma. *Shigella flexneri* ditoplasma bergerak melalui polimerisasi aktin terarah, yang memungkinkan bakteri menyebar ke sel epitel yang berdekatan, menghindari paparan komponen ekstraseluler dari pertahanan kekebalan tubuh inang. Namun, invasi sel epitel juga menimbulkan respons inflamasi yang kuat. Sistem pengawasan intraseluler yang dimediasi oleh Nod1 merasakan fragmen peptidoglikan bakteri yang dilepaskan oleh *Shigella flexneri* dan mengaktifkan faktor nukleus κ B (NF- κ B) yang memicu peningkatan regulasi dan sekresi kemokin IL-8. IL-8 memediasi perekrutan besar-besaran leukosit neutrophil polimorfonuklear (PMN / Polymorphonuclear neutrophil leukocytes) ke tempat infeksi.

Lebih lanjut, temuan terbaru menunjukkan bahwa *Shigella flexneri* mengeluarkan protein efektor yang secara aktif membentuk respons transkripsi epitel sel yang terinfeksi untuk mendorong migrasi polimorfonuklear. Kemudian, polimorfonuklear menghancurkan integritas lapisan epitel, sehingga memungkinkan lebih banyak bakteri luminal mencapai submukosa tanpa memerlukan sel M (Gambar 5.3). Selain itu, *Shigella flexneri* melemahkan penyegelan sambungan sel epitel dengan mengubah komposisi protein sambungan. Dengan demikian, perusakan makrofag, penghancuran lapisan epitel, dan masuknya polimorfonuklear dalam jumlah besar memperburuk infeksi bakteri dan lesi jaringan.

Proses-proses ini penting untuk perkembangan diare dan karakteristik patologi dari shigelosis.

Pada akhirnya, polimorfonuklear yang direkrut ke lokasi infeksi akan menjebak dan membunuh bakteri tersebut, sehingga menyelesaikan infeksi tersebut. Selain itu, IFN- γ berperan penting dalam resistensi bawaan terhadap infeksi *Shigella flexneri*. Aktivasi makrofag dan perlingkungannya dari kematian sel yang dipicu oleh *Shigella flexneri* kemungkinan besar menyebabkan efek IFN- γ setidaknnya sebagian.

Kerusakan jaringan parah yang disebabkan oleh *Shigella* mengakibatkan gangguan penyerapan air, nutrisi, dan zat terlarut, yang dapat menyebabkan diare encer serta darah dan lendir pada tinja yang merupakan ciri khas shigelosis. Gangguan homeostasis elektrolit dan perubahan proses transpor membran, seperti sekresi ion dan cairan yang tidak terkontrol, merupakan ciri khas penyakit diare. Namun, mekanisme pasti yang mendasari timbulnya diare pada shigelosis masih belum jelas. Khususnya, *Shigella* enterotoxin 1 (ShET1) dan ShET2 yang diproduksi oleh beberapa strain *Shigella*, ditemukan menginduksi sekresi cairan ke dalam usus, sehingga menyebabkan diare fase encer. Selain itu, toksin Shiga, yang hanya diproduksi oleh *Shigella dysenteriae* serotipe 1, bersifat sitotoksik untuk berbagai jenis sel dan bertanggung jawab atas perkembangan lesi pembuluh darah di usus besar, ginjal, dan sistem saraf pusat. Karena tingginya toksisitas toksin Shiga, infeksi *Shigella dysenteriae* serotipe 1 sering dikaitkan dengan komplikasi yang mengancam jiwa.

Meskipun peradangan masif memicu infeksi awal oleh *Shigella flexneri*, laporan terbaru memberikan bukti bahwa bakteri mengeluarkan efektor yang secara aktif menurunkan regulasi sinyal proinflamasi (Arbibe et al., 2007; Ingersoll & Zychlinsky, 2006; Kim et al., 2005; Okuda et al., 2005).

Isolasi dan Identifikasi *Shigella sp.*

Isolasi spesies *Shigella* dari makanan dan air melalui tahap pengayaan dalam medium *Shigella* broth. Proses ini dilakukan karena dosis infeksiya cukup kecil yaitu 10 hingga 100 sel. Jika menggunakan specimen feses, maka sampel harus diambil pada tahap akut dan diperiksa sesegera mungkin setelah pengumpulan. Semua uji identifikasi idealnya dilakukan dari agar non -selektif. Berikut media yang dapat digunakan untuk spesies *Shigella*:

1. MacConkey (MAC) agar merupakan media selektif diferensial yang dapat dianggap membedakan bakteri yang dapat memfermentasi laktosa dan non-laktosa. Bakteri ini ditumbuhkan secara aerobik pada suhu 35°C hingga 37°C selama 18 hingga 24 jam.
2. Xylose-Lysine-Desoxycholate (XLD) merupakan medium selektif yang digunakan untuk mengisolasi dan membedakan patogen gram negatif enteric, khususnya *Salmonella* dan *Shigella* pada sampel klinis, lingkungan dan makanan. Isolat diinkubasi pada suhu 35°C hingga 37°C selama 18 jam hingga 24 jam.
3. Desoxycholate citrate agar (DCA) merupakan medium selektif yang digunakan untuk strain *Salmonella* dan *Shigella*. Media pertumbuhan ini menghambat pertumbuhan gram positif dan sebagian besar bakteri usus, khususnya spesies dari genus *Proteus*. Isolat diinkubasi pada suhu 35°C hingga 37°C selama 18 jam hingga 24 jam.
4. Hektoen Enteric (HE) agar merupakan media selektif diferensial. Kandungan bile salt membuat medium bersifat selektif karena menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan beberapa gram negatif, sehingga diharapkan bakteri yang tumbuh hanya

Salmonella dan Shigella. Media ini digolongkan diferensial karena dapat membedakan strain berdasarkan fermentasi laktosa dan glukosa.

5. Salmonella-Shigella (SS) agar merupakan medium selektif – diferensial. Media ini selektif karena menghambat gram positif karena menggunakan bile salt dan natrium sitrat. Diferensiasi bakteri dilakukan berdasarkan kemampuan fermentasi laktosa.
6. Blood agar merupakan media yang digunakan untuk mengetahui bakteri penghasil enzim ekstraseluler dengan kemampuan melisis darah.



Gambar 5.4 Morfologi koloni dan biofilm dari *Shigella*
(Sumber: (Ellafi et al., 2011))

Meskipun tanda-tanda klinis dapat menimbulkan kecurigaan terhadap shigellosis, diagnosis tetap bergantung pada isolasi dan identifikasi *Shigella* dari tinja. Kultur positif paling sering diperoleh dari sumbatan lendir yang mengandung darah pada spesimen tinja yang baru dikeluarkan selama fase akut penyakit. Usap rektal juga dapat digunakan untuk membiakkan *Shigella*. Isolasi *Shigella* di laboratorium klinik biasanya melibatkan penggoresan awal untuk isolasi pada media diferensial/selektif dengan inkubasi aerobik untuk menghambat pertumbuhan flora normal anaerobik. Media isolasi primer yang umum digunakan antara lain XLD,

DCA atau SSA. Media ini mengandung garam empedu untuk menghambat pertumbuhan bakteri gram positif lainnya dan indikator pH untuk membedakan fermentor laktosa dari fermentor non-laktosa. Untuk mempermudah identifikasi, bagian ini menyediakan flowchart untuk pemeriksaan dan identifikasi *Shigella* dalam sampel (Gambar 5.5).

Tabel 5.2 Identifikasi *Salmonella* menggunakan uji biokimia dibandingkan dengan bakteri lain

Biochemical tests	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Shigella</i> spp.	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i>
Catalase	+ve	+ve	+ve	+ve	+ve
Oxidase	-ve	-ve	-ve	-ve	-ve
Urease	-ve	-ve	-ve	+ve	+ve
Indole production test	-ve	-ve	-	-ve	-
Methyl Red test	-ve	+ve	+ve	-ve	-
VogesProskauer's test	+ve	-ve	-ve	+ve	-
Citrate Utilization Test	+ve	-ve	-ve	+ve	-
Coagulase test	-	-	-	-	+ve
DNase	-	-	-	-	+ve
Mannitol salt agar	-	-	-	-	+ve

spp. and *Staphylococcus aureus*

+ve: positive; -ve: negative

Pada sampel yang belum teridentifikasi genusnya, maka dapat dilakukan identifikasi menggunakan uji biokimia mengikuti Tabel 5.2 untuk membedakan bakteri *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*.

Metode PCR

Metode mikrobiologi rutin digunakan untuk mengidentifikasi *Shigella* dari sampel tinja relatif idak efisien, memakan waktu, diagnosis sering kali masih tidak jelas karena jumlah bakteri yang menginfeksi rendah, persaingan dengan mikroorganisme komensal, dan pengumpulan sampel yang tidak tepat. Jika sampel dikumpulkan setelah menggunakan antibiotik, pertumbuhan *Shigella* mungkin terganggu.

Identifikasi molekuler spesies *Shigella* dilakukan dengan menggunakan uji PCR multipleks. Gen spesifik termasuk *ipaH*, *invC*, *wbgZ*, *rfpB*, dan *rfc* masing-masing digunakan untuk mendeteksi *Shigella* spp., *S. sonnei*, *S. dysenteriae*,

S. flexneri, dan S. boydii. Urutan DNA dapat dilihat di website GenBank, dengan kode gen MN503255.1 untuk gen *invC* yang mengkodekan protein ATPase dan MN503256.1 untuk gen *rfc* yang mengkodekan protein DNA polymerase untuk protein spesifik (Sabour et al., 2022).

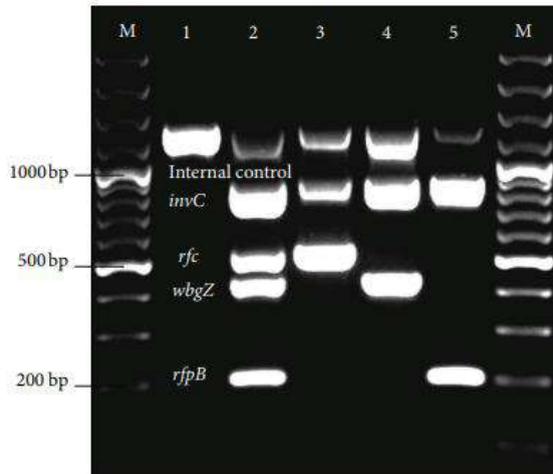
Tabel 5.3 Sekuen pasangan primer yang digunakan dalam metode deteksi *Shigella* menggunakan pentaplex PCR (Sumber: Ojha et al., 2013).

Primers	Primer sequence (5'-3')	Gene target	Location of gene	Amplicon size (bp)	Target identity	GenBank accession number
SgenDF1	TGC CCA GTT TCT TCA TAC GC	<i>invC</i>	Plasmid	875	<i>Shigella</i> genus	AF386526
SgenDR1	GAA AGT AGC TCC CGA AAT GC					
SflexDF1	TTT ATG GCT TCT TTG TGG GC	<i>rfc</i>	Chromosome	537	<i>Shigella flexneri</i>	CP000266
SflexDR1	CTG CGT GAT CCG ACC ATG					
SsonDF1	TCT GAA TAT GCC CTC TAC GCT	<i>wbgZ</i>	Plasmid	430	<i>Shigella sonnei</i>	CP000039
SsonDR1	GAC AGA GCC CGA AGA ACC G					
SdysDF1	TCT CAA TAA TAG GGA ACA CAG C	<i>rfpB</i>	Plasmid	211	<i>Shigella dysenteriae</i>	CP000640
SdysDR1	CAT AAA TCA CCA GCA AGG TT					
ICDF1	GCA GGC ATT GCT GGG TAA	<i>ompA</i>	Plasmid	1319	Internal control	AY305875
ICDR1	ACA CTT GTA AGT TTT CAA CTA CG					

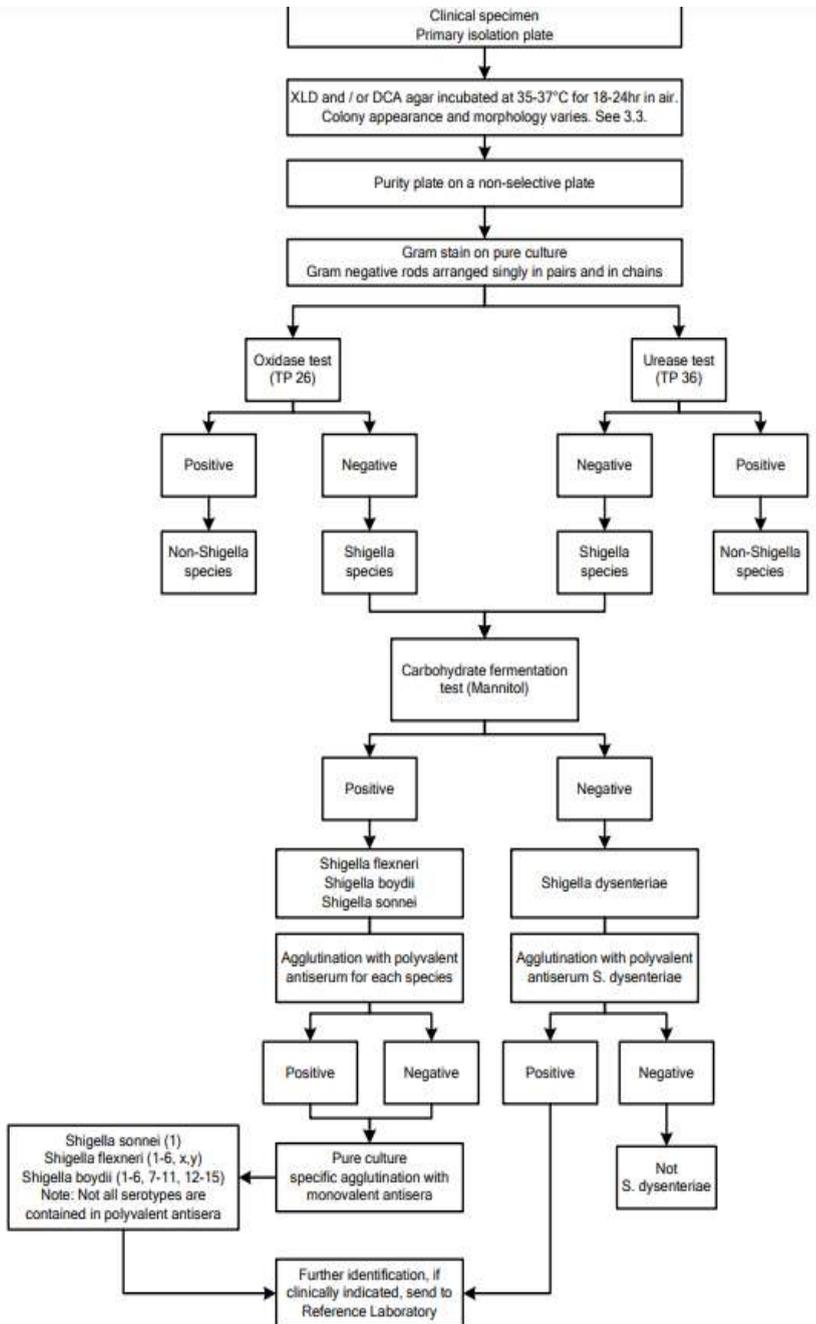
Tabel 5.3 menyajikan primer yang digunakan dalam mendeteksi *Shigella* menggunakan PCR. Masing-masing pasangan primer ini akan digunakan untuk mendeteksi dan membedakan 4 spesies dari genus *Shigella*. 5 pasang primer ini terdiri dari 1 gen kontrol positif menggunakan gen *ompA*. Amplifikasi gen akan menghasilkan pita elektroforesis positif dengan ukuran 1,3 kb pada 4 spesies *Shigella*. 4 pasang primer lain untuk membedakan 4 tipe spesies dalam genus *Shigella*. 4 pasang primer ini dapat digunakan secara tunggal pada satu sampel menggunakan PCR konvensional, atau sekaligus menggunakan 4 pasang primer dan 1 pasang primer kontrol positif pada satu sampel yang sama disebut metode pentaplex PCR. Hasil amplifikasi PCR menggunakan 5 pasang primer ini disajikan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hasil PCR menggunakan pada gen *invC*, *rfc*, *wbgZ*, *rfpB*, *ompA* pada 4 tipe spesies dari *Shigella*.

Bacterial strains	No. of strains tested	<i>inv C</i> ^a	<i>rfc</i>	<i>wbgZ</i>	<i>rfpB</i>	IC (<i>ompA</i>)
<i>S. flexneri</i> (ATCC 12022) ^b	1	+	+	-	-	+
<i>S. sonnei</i> (SH031) ^c	1	+	-	+	-	+
<i>S. boydii</i> (ATCC 9207) ^b	1	+	-	-	-	+
<i>S. dysenteriae</i> (SD375) ^d	1	+	-	-	+	+



Gambar 5.4 Hasil elektroforesis menggunakan metode pentaplex PCR. Keterangan: 1. Kontrol negatif, 2. Kontrol positif, 3. *Shigella flexneri*, 4. *Shigella sonnei*, 5. *Shigella dysenteriae*
(Sumber: (Ojha et al., 2013))



Gambar 5.5 Flowchart pemeriksaan dan identifikasi bakteri *Shigella* dari sampel

Daftar Pustaka

- Anderson, M., Sansonetti, P. J., & Marteyn, B. S. (2016). Shigella diversity and changing landscape: Insights for the twenty-first century. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 6, Issue APR). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00045>
- Arbibe, L., Kim, D. W., Batsche, E., Pedron, T., Mateescu, B., Muchardt, C., Parsot, C., & Sansonetti, P. J. (2007). An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF- κ B to alter transcription of host genes involved in immune responses. *Nature Immunology*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/ni1423>
- Chourabi, K., Torrella, F., Kloula, S., Rodriguez, J. A., Trabelsi, I., Campoy, S., Landoulsi, A., & Chatti, A. (2017). Adaptation of *Shigella flexneri* to starvation: morphology, outer membrane proteins and lipopolysaccharide changes. *Arabian Journal of Geosciences*, 10(12). <https://doi.org/10.1007/s12517-017-3064-3>
- Dattani, S., Spooner, F., Ritchie, H., Roser, M. (2019). Diarrheal Diseases. Our World in Data: <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases#:~:text=Diarrheal%20diseases%20are%20among%20the,than%20all%20violent%20deaths%20combined.&text=Around%20half%20a%20million%20of%20these%20Deaths%20were%20among%20children.>
- Ellafi, A., Abdallah, F. Ben, Lagha, R., Harbi, B., & Bakhrouf, A. (2011). Biofilm production, adherence and morphological alterations of *Shigella* spp. under salt conditions. *Annals of Microbiology*, 61(4). <https://doi.org/10.1007/s13213-010-0190-5>
- Ingersoll, M. A., & Zychlinsky, A. (2006). ShiA abrogates the innate T-cell response to *Shigella flexneri* infection. *Infection and Immunity*, 74(4). <https://doi.org/10.1128/IAI.74.4.2317-2327.2006>

- Khalil, I. A., Troeger, C., Blacker, B. F., Rao, P. C., Brown, A., Atherly, D. E., Brewer, T. G., Engmann, C. M., Houghton, E. R., Kang, G., Kotloff, K. L., Levine, M. M., Luby, S. P., MacLennan, C. A., Pan, W. K., Pavlinac, P. B., Platts-Mills, J. A., Qadri, F., Riddle, M. S., ... Reiner, R. C. (2018). Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30475-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30475-4)
- Kim, D. W., Lenzen, G., Page, A. L., Legrain, P., Sansonetti, P. J., & Parsot, C. (2005). The *Shigella flexneri* effector OspG interferes with innate immune responses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(39). <https://doi.org/10.1073/pnas.0504466102>
- Kotloff, K. L., Riddle, M. S., Platts-Mills, J. A., Pavlinac, P., & Zaidi, A. K. M. (2018). Shigellosis. In *The Lancet* (Vol. 391, Issue 10122). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33296-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33296-8)
- Muthuirulandi Sethuvel, D. P., Devanga Ragupathi, N. K., Anandan, S., & Veeraraghavan, B. (2017). Update on: *Shigella* new serogroups/serotypes and their antimicrobial resistance. In *Letters in Applied Microbiology* (Vol. 64, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/lam.12690>
- Ojha, S. C., Yean Yean, C., Ismail, A., & Banga Singh, K. K. (2013). A pentaplex PCR assay for the detection and differentiation of shigella species. *BioMed Research International*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/412370>
- Okuda, J., Toyotome, T., Kataoka, N., Ohno, M., Abe, H., Shimura, Y., Seyedarabi, A., Pickersgill, R., & Sasakawa, C. (2005). *Shigella* effector IpaH9.8 binds to a splicing factor U2AF35 to modulate host immune responses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 333(2). <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.145>

- Parks, D. H., Chuvochina, M., Reeves, P. R., Beatson, S. A., & Hugenholtz, P. (2021). Reclassification of *Shigella* species as later heterotypic synonyms of *Escherichia coli* in the Genome Taxonomy Database. *BioRxiv*.
- Sabour, S., Teimourpour, A., Mohammadshahi, J., Peeridogaheh, H., Teimourpour, R., Azimi, T., & Hosseinali, Z. (2022). Molecular detection and characterization of *Shigella* spp. harboring extended-spectrum β -lactamase genes in children with diarrhea in northwest Iran. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00152-0>
- Schroeder, G. N., & Hilbi, H. (2008). Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: Controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 21, Issue 1). <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-07>
- Zhu, L., Liu, X. K., Zhao, G., Zhi, Y. D., Bu, X., Ying, T. Y., Feng, E. L., Wang, J., Zhang, X. M., Huang, P. T., & Wang, H. L. (2007). Dynamic Proteome Changes of *Shigella flexneri* 2a During Transition from Exponential Growth to Stationary Phase. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, 5(2). [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(07\)60021-7](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(07)60021-7).

Profil Penulis



Febri Sembiring, S.Si, M.Si, M.Sc

Penulis di lahirkan di Binjai pada tanggal 10 Februari 1992

Penulis bersekolah di SMA NEGERI 1 STABAT dengan memilih dan berhasil lulus pada tahun 2010. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi dan berhasil menyelesaikan studi S1 di prodi Biologi Universitas Negeri Medan pada tahun 2014. Kemudian, penulis menyelesaikan studi S2 di prodi Mikrobiologi Sekolah Pascasarjana IPB University. Sejak tahun 2016 sampai 2022, penulis pernah bekerja sebagai peneliti dibidang Rekayasa Genetika dan Metabolisme Prokariotik di Wilmar Benih Indonesia. Dan dari 2022 sampai Sekarang bekerja sebagai Dosen di Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan. Penulis memiliki kepakaran dibidang Rekayasa Genetika dan Metabolisme Prokariotik. Dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Selama menjadi Dosen, penulis telah mendapatkan penghargaan sebagai CPNS Kemenkes dengan Peringkat Istimewa II dari Bapelkes Batam, Juara 1 English Competition di Dies Natalis Poltekkes Kemenkes Medan, Pembimbing dari Mahasiswa Berprestasi Kementerian Kesehatan Tingkat Nasional 2022, meraih Mendali Silver pada National Health Polytechnic English Olympic 2023.

Email Penulis: febrysembiring@gmail.com

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

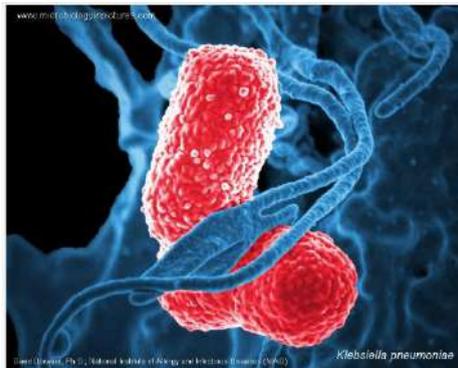
Dr. Apt. Yasinta Rakanita, S.Farm., MM.
STIFA Pelita Mas Palu

Pendahuluan

Klebsiella pneumoniae adalah bakteri Gram-negatif, berkapsul, non-motil, anaerobik fakultatif (Champoux et al., 2004). Bakteri ini pertama kali diisolasi dari saluran pernafasan pasien yang meninggal karena pneumonia oleh Edwin Klebs pada tahun 1875 dan kemudian dideskripsikan oleh Carl Friedländer pada tahun 1882, sehingga disebut basil Friedlander selama beberapa waktu. Spesies *Klebsiella* termasuk *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleroma*, dan *K. pneumoniae*, yang terakhir merupakan patogen infeksius oportunistik dan iatrogenik yang penting dengan implikasi klinis yang besar. Pada manusia, *Klebsiella* sering berkoloni di hidung dan saluran pencernaan tanpa menimbulkan gejala penyakit apa pun. Namun, kolonisasi dapat berubah menjadi infeksi ketika kekebalan tubuh gagal mengendalikan pertumbuhan patogen, contohnya adalah pasien diabetes, yang menjalani terapi glukokortikoid, dan mereka yang telah menerima transplantasi organ (Chang et al., 2021).

Satu dari ketiga jenis *Klebsiella* (*K. ozaenae*, *K. rhinoscleroma*, *K. pneumoniae*), *K pneumoniae* merupakan jenis yang paling banyak menyebabkan infeksi mayor

yang merugikan kesehatan manusia. Organ yang paling sering terserang yaitu paru-paru, saluran urin, system pembuluh darah, otak, luka, dan bahkan kulit bekas operasi. Spesies *Klebsiella* menyebabkan infeksi di berbagai tempat, termasuk paru-paru, saluran kemih, aliran darah, luka atau tempat pembedahan, dan otak. Infeksi ini lebih mungkin terjadi pada orang dengan kondisi kesehatan yang sudah ada sebelumnya. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) telah muncul sebagai patogen utama yang menjadi perhatian internasional karena meningkatnya insiden strain hipervirulen dan resisten terhadap karbapenem. Sangat penting untuk memahami faktor risiko, strategi pencegahan, dan cara terapeutik untuk mengobati infeksi *Klebsiella* yang resistan terhadap beberapa obat. Di sini, kami menyoroti epidemiologi, faktor risiko, dan strategi pengendalian terhadap infeksi *K. pneumoniae* untuk menyoroti risiko besar yang ditimbulkan oleh patogen ini dan pilihan yang tersedia saat ini untuk mengobati penyakit terkait *Klebsiella*.



Gambar 6.1 *Klebsiella pneumoniae* (warna merah) dan sel darah putih manusia (netrofil) dilihat dengan *scanning electron micrograph* (SEM).

(Sumber: Hans Newman 2023

<https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria-photos/klebsiella-pneumoniae-photos/klebsiella-pneumoniae-scanning-electron-micrograph-sem.html>

Infeksi nosokomial sering terjadi dan masih ada penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia. Salah satu agen penyebab utama infeksi ini adalah *Klebsiella pneumoniae*, bakteri dengan tingkat resistensi yang tinggi terhadap antibiotik tinggi. Oleh karena itu, penyelidikan mikroorganisme ini dan kerentanannya terhadap antibiotik sangat penting (Cadavid & Echeverri, 2019; Hayati et al., 2019). Sebagian besar penyakit berhubungan dengan sistem pencernaan dan pernapasan hewan disebabkan oleh *K.pneumoniae*. Penyakit-penyakit ini (seperti maag, enteritis, hepatitis, dan pneumonia) dapat bersifat akut, sub akut, maupun kronis; karenanya, hal tersebut menyebabkan peningkatan kematian hewan (Lenchenko et al., 2020). Ketika kekebalan terinfeksi hewan menurun, virulensi patogen meningkat, yang mengarah pada peningkatan efek racun pada mukosa usus, mengalahkan lokal faktor pertahanan, peradangan, dan dysbacteriosis. Oleh memasuki aliran darah, *Klebsiella* menyebabkan perkembangan septikemia, yang dapat mengancam jiwa. *Klebsiella* adalah Gram-negatif, non-motil, dan bakteri berbentuk batang. Bakteri ini memiliki kapsul; dia tahan terhadap lingkungan dan tindakan disinfektan serta banyak antibiotik, yang membuatnya mematikan. KP memiliki struktur antigenik yang kompleks dan mengandung antigen kapsuler dan somatik serta endotoksin; beberapa strain dapat menghasilkan eksotoksin. Mikroorganisme ini bisa menyebabkan pneumonia, infeksi usus akut, infeksi urogenital, konjungtivitis, meningitis, dan sepsis pada domba (Al-Nakeeb et al., 2018). Infeksi *Klebsiella* juga dapat berkembang sebagai infeksi sekunder dengan latar belakang infeksi virus, yang juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah kematian.

Agar mikroorganisme patogen dapat bertahan hidup di dalam kondisi biotope, mereka harus memperoleh

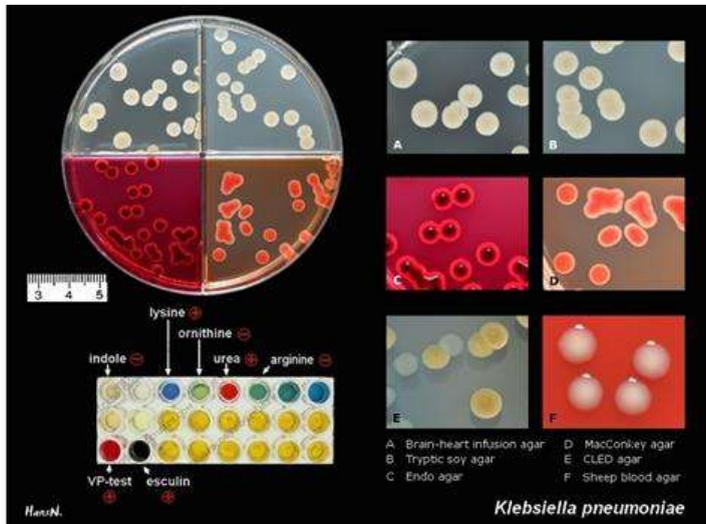
tertentu properti, termasuk pembentukan biofilm (Lenchenko et al., 2020; N. P. Sachivkina et al., 2019). Hasilnya, mereka kemudian memperoleh kemampuan untuk melawan faktor kekuatan alam seperti beberapa makroorganisme dan agen antimikroba dari berbagai asal (Xu et al., 2023). Dari sudut pandang ini, penjelasan tentang mekanisme dimana mikroorganisme tersebut memperoleh kemampuannya memproduksi biofilm dan menempel pada hewan sel sangatlah penting. Pada penelitian K. Pneumoniae ditemukan bahwa mikroorganisme ini mempunyai aktivitas perekat yang tinggi dan merupakan produsen biofilm yang kuat.

Optical Density (OD) atau kepekatan sampel melebihi kontrol lebih dari 4 kali. Korelasi langsung ketergantungan ($r=0,94$) dari indikator optik kepadatan biofilm dan tingkat adhesi bakteri yang telah terbentuk. Potensi perekat yang tinggi merupakan salah satu faktor kunci dalam pembentukan biofilm arsitektonik, ditandai dengan peningkatan optik kepadatan, dan menyebabkan resistensi terhadap obat antibiotik ganda (Chang et al., 2021).

Morfologi, Sifat, dan Karakteristik Kultur

Klebsiella pneumoniae adalah patogen Gram-negatif yang mempunyai genom aksesori besar plasmid dan lokus gen kromosom. Genom aksesori ini membagi K. Pneumoniae strain menjadi kelompok oportunistik, hipervirulen, dan resistan terhadap berbagai obat dan dipisahkan K. pneumoniae dari dua spesies yang berkerabat dekat, *Klebsiella variicola* dan *Klebsiella quasi pneumoniae*. Beberapa strain K. pneumoniae bertindak sebagai patogen oportunistik, menginfeksi pasien yang sakit kritis dan imunokompromais. K. pneumoniae ini adalah penyebab umum infeksi terkait layanan kesehatan termasuk pneumonia, saluran kemih infeksi (ISK), dan infeksi aliran

darah. *K. variicola* dan *K. Quasipneumoniae* seringkali secara klinis tidak dapat dibedakan dari *K. pneumoniae* oportunistik. Strain lainnya *K. pneumoniae* bersifat hipervirulen, menginfeksi orang sehat di lingkungan masyarakat dan menyebabkan infeksi parah termasuk abses hati piogenik, endophthalmitis, dan meningitis. Kelompok ketiga dari *K. pneumoniae* mengkodekan karbapenemase, membuatnya sangat resisten terhadap antibiotik. Ketegangan ini bersifat oportunis namun sangat menyulitkan untuk mengobati. Semua kelompok *K. pneumoniae* dan spesies terkait dapat berkolonisasi saluran pencernaan, dan genom aksesori dapat menentukan apakah suatu strain berkoloni tetap tanpa gejala atau berkembang menjadi penyakit. Ulasan ini akan mengeksplorasi hubungan antara kolonisasi dan infeksi penyakit oportunistik, resisten antibiotik, dan strain *K. pneumoniae* yang hipervirulen dan peran genom aksesori dalam membedakan kelompok-kelompok ini dan spesies terkait. Ketika infeksi *K. pneumoniae* menjadi semakin sulit diobati karena resistensi antibiotik dan hipervirulen strain, peningkatan pemahaman tentang epidemiologi dan patogenesisnya bakteri sangatlah penting (Martin & Bachman, 2018).

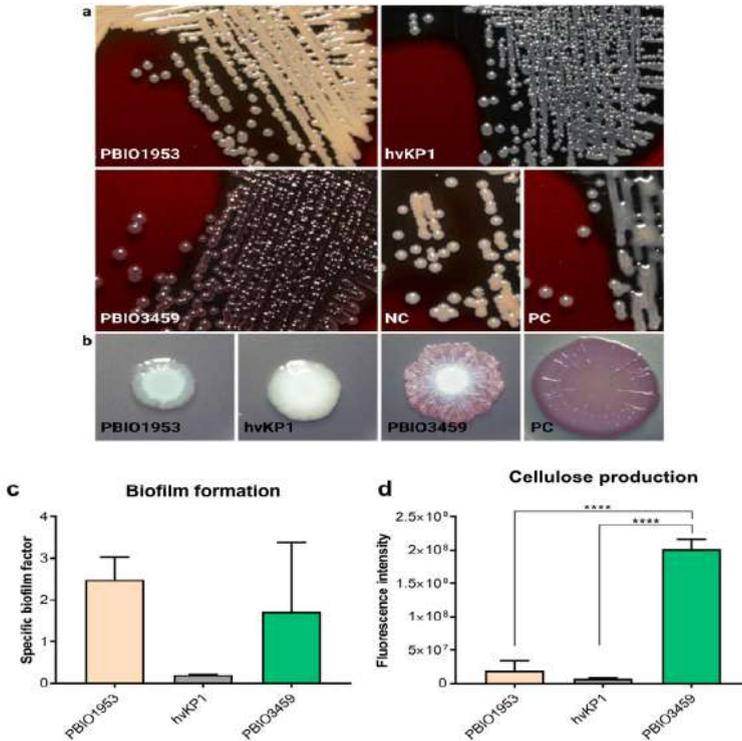


Gambar 6.2 Koloni *Klebsiella pneumoniae* pada berbagai media.

A. brain heart infusion agar, B. TSA, C. Endo agar, D. MacConkey agar, E. CLED dan F. Darah domba agar.

Tests for *K.pneumoniae* identification (ENTEROtest24):

	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.cloacae</i>	<i>S.marcescens</i>
Indole production:	negative	pos.	neg.	neg.
Lysine decarbox.:	positive	pos.	neg.	pos.
Ornithine decarbox.:	negative	pos./neg.	pos.	pos.
Urea hydrolysis	positive	neg.	pos./neg.	neg.
Arginine dihydrol.:	negative	neg.	pos.	neg.
Voges-Proskauer test:	positive	neg.	pos.	pos.
Esculin hydrolysis:	positive	neg.	neg./pos.	pos.
Motility:	nonmotile	motile	motile	motile



Gambar 6.3 Representatif dari uji fenotipik terkait dengan kemampuan pembentukan biofilm dan patogenesis.

Hasil uji dijelaskan pada gambar 6.4 sebagai berikut: (a) Produksi eksopolisakarida. Isolat disepuh pada BHI agar dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C. PBIO1953 dinyatakan negatif untuk produksi exopolysac charides, hvKP1 dinyatakan positif dan hasil PBIO3459 tidak dapat ditentukan secara jelas. Kontrol negatif (NC) diuji negatif dan kontrol positif (PC) positif. (b) Selulosa dan produksi curli fimbriae diselidiki dalam koloni jangka panjang. PBIO1953 dan hvKP1 diproduksi tidak ada struktur sementara fenotipe PBIO3459 berbeda dari koloni jangka panjang (kontrol) biasanya. PC menghasilkan curli fimbriae dan selulosa. (c) Kemampuan kepatuhan diberikan sebagai biofilm spesifik faktor. Hasil diberikan sebagai nilai rata-rata dengan standar deviasi. (d)

Produksi selulosa dari isolat masing-masing. Hasil dinyatakan sebagai intensitas fluoresensi rata-rata dengan deviasi standar ($n = 3$). Signifikansi statistik diuji dengan ANOVA satu arah (dengan perbandingan berganda Dunnett tes post hoc); **** $p < 0,0001$.

K. pneumoniae yang diisolat dengan morfologi koloni yang tidak biasa dari sampel darah dan mengungkapkan fitur resistensi dan virulensi antibiotik tingkat rendah dan sehingga bersifat oportunistik. Selain itu, kami membahas potensi mekanisme yang mendasarinya berkontribusi terhadap fenotipe dan kemungkinan bahwa ABR-Kp berasal dari oportunistik perwakilan melalui perolehan sifat resistensi antibiotik (Sydow et al., 2022).

Patofisiologi

Klebsiella pneumoniae termasuk dalam Enterobacterales dan dibagi menjadi sub tipe oportunistik (komensal), hipervirulen (hvKp) dan umumnya resisten antibiotik (ABR-Kp). Sedangkan penyakit yang terakhir ini sebagian besar menyerang pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah di layanan kesehatan pengaturan dan menyebabkan pneumonia, bakteremia, dan infeksi saluran kemih, hvKp dapat menginfeksi individu sehat yang menyebabkan penyakit parah termasuk abses hati dan meningitis (Martin & Bachman, 2018). Karakteristik virulensi spesifik memungkinkan hvKp menyebabkan infeksi “metastatik” dalam banyak kasus situs tubuh (Russo & Marr, 2019). HvKp biasanya diklasifikasikan berdasarkan hipermucoviscosity, yang secara historis ditandai dengan tes string positif, dan produksi siderofor yang tinggi (Carlos & Ulises, 2017; Sydow et al., 2022).

Klebsiella pneumoniae termasuk dalam famili Enterobacteriaceae. Ini adalah basil anaerobik non-motil, Gram negatif, dan fakultatif. *K. pneumoniae* hidup di tanaman, tanah, dan air dan ada sebagai bagian dari

mikrobiota normal nasofaring dan saluran pencernaan manusia. *K. pneumoniae* dianggap salah satu yang paling penting patogen oportunistik yang terkait dengan nosokomial dan didapat dari komunitas infeksi, khususnya pada individu dengan sistem imun lemah yang dirawat di rumah sakit; juga, infeksi yang disebabkan oleh *K. pneumoniae* meningkat dengan penggunaan sembarangan agen antimikroba. *K. pneumoniae* terutama menyebabkan infeksi pada luka bakar dan saluran pernapasan dan saluran kemih, meskipun baru-baru ini juga dikaitkan dengan abses hati di negara-negara Asia (Cruz-Córdova et al., 2014).

Infeksi nosokomial sering terjadi dan masih ada penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia. Salah satu agen penyebab utama infeksi ini adalah

Klebsiella pneumoniae, bakteri dengan tingkat tinggi dari resistensi antibiotik. Oleh karena itu, penyelidikan mikroorganisme ini dan kerentanannya terhadap antibiotik sangat penting (Cadavid & Echeverri, 2019; Hayati et al., 2019). Sebagian besar penyakit berhubungan dengan sistem pencernaan dan pernapasan hewan disebabkan oleh *K. pneumoniae*. Penyakit-penyakit ini (seperti maag, enteritis, hepatitis, dan pneumonia) dapat bersifat akut, sub akut, maupun kronis; karenanya, hal tersebut menyebabkan peningkatan kematian hewan (Lenchenko et al., 2020). Ketika kekebalan terinfeksi hewan menurun, virulensi patogen meningkat, yang mengarah pada peningkatan efek racun pada mukosa usus, mengalahkan lokal faktor pertahanan, peradangan, dan dysbacteriosis. Oleh memasuki aliran darah, *Klebsiella* menyebabkan perkembangan septikemia, yang dapat mengancam jiwa.

Klebsiella adalah Gram-negatif, non-motil, dan bakteri berbentuk batang. Bakteri ini memiliki kapsul; dia tahan terhadap lingkungan dan tindakan disinfektan serta

banyak antibiotik, yang membuatnya mematikan. Dia memiliki struktur antigenik yang kompleks dan mengandung antigen kapsuler dan somatik serta endotoksin; beberapa strain dapat menghasilkan eksotoksin. Mikroorganisme ini bisa menyebabkan pneumonia, infeksi usus akut, infeksi urogenital, konjungtivitis, meningitis, dan sepsis pada domba (Al-Nakeeb et al., 2018). Infeksi *Klebsiella* juga dapat berkembang sebagai infeksi sekunder dengan latar belakang infeksi virus, yang juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah kematian. Agar mikroorganisme patogen dapat bertahan hidup di dalam kondisi biotop, mereka harus memperoleh tertentu properti, termasuk pembentukan biofilm (Lenchenko et al., 2019, 2020; N. Sachivkina et al., 2022).

Hasilnya, mereka kemudian memperoleh kemampuan untuk melawan faktor alamiah seperti beberapa makroorganisme dan agen antimikroba dari berbagai asal. Dari sudut pandang ini, penjelasan tentang mekanisme dimana mikroorganisme tersebut memperolehnya kemampuan memproduksi biofilm dan menempel pada hewan sel sangatlah penting.

Epidemiologi

Munculnya peningkatan potensi virulensi ST11 CR-hvKP menunjukkan bahwa koevolusi antara inang dan faktor eksogen dapat menghasilkan strain CR-hvKP yang super-virulen, sehingga menyoroti perlunya pemantauan ketat terhadap perubahan karakteristik virulensi CR-hvKP. Data kami menunjukkan bahwa strain ST11 merupakan inang yang baik untuk konvergensi virulensi dan resistensi. Beberapa klon CRKP ST11 mampu memperoleh elemen virulensi, yang berarti bahwa strain ST11 mungkin berfungsi sebagai inang yang sempurna untuk integrasi gen MDR, faktor virulensi, dan penyebarannya lebih lanjut. Kami juga mengungkapkan keragaman elemen

virulensi yang tidak terduga di CR-hvKP. Faktor virulensi bergabung dengan rangkaian resistensi, sehingga membentuk elemen ICE risiko tinggi yang terintegrasi ke dalam kromosom. Hasil ini mewakili pendekatan baru untuk memahami bagaimana faktor virulensi menyebar di antara suatu populasi dan merupakan landasan bagi pengembangan pendekatan baru untuk menekan penyebaran patogen pada tahap ini. Penilaian tingkat virulensi dari berbagai klon menunjukkan bahwa strain CR-hvKP meningkatkan potensi virulensinya dalam jumlah yang sebanding dengan strain CRKP setelah memperoleh gen virulensi, dan bahwa ketiga klon tersebut menunjukkan ciri virulensi yang berbeda. Laporan mengenai strain CRKP yang memperoleh faktor virulensi juga umum terjadi. Sebuah studi tentang CRKP dari 56 kota besar di 19 provinsi di Tiongkok mengungkapkan bahwa 34,2% strain CRKP membawa gen virulensi. Prevalensi infeksi CR-hvKP berkisar antara 0% hingga 25,8% di Tiongkok, dengan sejumlah besar infeksi ditemukan di Henan dan Shandong. Sebagian besar organisme ini adalah penghasil KPC-2. Klon ST11 yang konsisten dengan penelitian sebelumnya. 10,31 sebagaimana klon KPC-2 ST11 merupakan genotipe CRKP yang paling dominan di Indonesia. Di Cina, penetrasi plasmid virulensi ke dalam klon ini sangat besar keprihatinan besar. Untungnya, sebagian besar isolat CR-hvKP menunjukkan hal ini kerentanan terhadap tigecycline dan colistin, tetapi munculnya isolat ini menunjukkan menunjukkan non-kerentanan terhadap agen lini terakhir harus meningkatkan kesadaran klinis (Zhang et al., 2020). Namun, mengingat kompleksitas latar belakang genetik dari klon yang resisten dan adanya biaya kesesuaian plasmid, beragam kombinasi faktor virulensi dalam inang sangatlah mengkhawatirkan. Adaptasi dan ko-evolusi antara inang dan faktor eksogen membuat kemungkinan munculnya

strain CR hvKP yang super virulen. Hal ini menimbulkan tantangan besar dalam pengendalian infeksi dan kesehatan masyarakat, dan penelitian lebih lanjut sebaiknya tidak hanya berfokus pada keberadaan patogen tersebut, namun juga pada variasi karakteristik virulensi (Tang et al., 2023).

Manajemen Eradikasi *Klebsiella Pneumoniae* di Indonesia

Pengendalian ISPA dititik beratkan pada pengendalian penyakit pneumonia, karena penyakit pneumonia yang memiliki kontribusi cukup besar terhadap angka kesakitan dan kematian Balita. Kegiatannya meliputi deteksi dini dan tatalaksana kasus pneumonia pada balita. Balita yang datang atau berobat dengan keluhan batuk atau kesukaran bernapas harus diberikan tatalaksana pneumonia, dengan menghitung napas selama 1 menit penuh dan melihat ada tidaknya Tarikan Dinding Dada bagian bawah Kedalam (TDDK), baru kemudian diklasifikasi menjadi pneumonia, pneumonia berat dan batuk bukan pneumonia, serta diberikan tatalaksana sesuai klasifikasi yang telah ditentukan. Terdapat perluasan definisi tatalaksana pneumonia standar, yang sebelumnya hanya menekankan pada penemuan kasus melalui pendekatan MTBS menjadi penemuan kasus dan pengobatan standar menggunakan antibiotik. Berdasarkan laporan kinerja Kementerian Kesehatan 2022 Persentase pengobatan kasus pneumonia sesuai standar, tercapai 50% dari target 53% dengan kinerja 106%. Ini mencerminkan keberhasilan medikasi dengan kolaborasi dari berbagai disiplin ilmu (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Daftar Pustaka

- Al-Nakeeb, N. K., Radi, J., Hamdan, K., & Fouad, Z. (2018). Clinical and immunological effects of experimental infection with *Klebsiella pneumoniae* in lambs in Iraq. *Al-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences*, 17(1), 44–48. <https://doi.org/10.29079/vol17iss1art471>
- Cadavid, E., & Echeverri, F. (2019). The search for natural inhibitors of biofilm formation and the activity of the autoinductor C6-AHL in *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13884. *Biomolecules*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/biom9020049>
- Carlos, C. J., & Ulises, G. (2017). *REVIEW Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary*. 8(52), 1111–1123.
- Champoux, J. J., Drew, W. L., Neidhardt, F. C., & Plorde, J. J. (2004). Enterbacteriaceae in Pathogenic Bacteria. In *Sherris Medical Microbiology*.
- Chang, D., Sharma, L., Dela Cruz, C. S., & Zhang, D. (2021). Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Frontiers in Microbiology*, 12(December), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
- Cruz-Córdova, A., Esteban-Kenel, V., Espinosa-Mazariego, K., Ochoa, S. A., Moreno Espinosa, S., de la Garza Elhain, A., Fernández Rendón, E., López Villegas, E. O., & Xicohtencatl-Cortes, J. (2014). Pathogenic determinants of clinical *Klebsiella pneumoniae* strains associated with their persistence in the hospital environment. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 71(1), 15–24.
- Hayati, M., Indrawati, A., Mayasari, N. L. P. I., Istiyaningsih, I., & Atikah, N. (2019). Molecular detection of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of chicken origin from East Java, Indonesia. *Veterinary World*, 12(4), 578–583. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.578-583>

Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Menular Kementerian Kesehatan* (pp. 1–75). [http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=2652619&val=24585&title=KLASIFIKASI PNEUMONIA MENGGUNAKAN METODE SUPPORT VECTOR MACHINE](http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=2652619&val=24585&title=KLASIFIKASI_PNEUMONIA_MENGGUNAKAN_METODE_SUPPORT_VECTOR_MACHINE)

Lenchenko, E., Blumenkrants, D., Sachivkina, N., Shadrova, N., & Ibragimova, A. (2020). Morphological and adhesive properties of *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Veterinary World*, *13*(1), 197–200. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.197-200>

Lenchenko, E., Lozovoy, D., Strizhakov, A., Vatnikov, Y., Byakhova, V., Kulikov, E., Sturov, N., Kuznetsov, V., Avdotin, V., & Grishin, V. (2019). Features of formation of *Yersinia enterocolitica* biofilms. *Veterinary World*, *12*(1), 136–140. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.136-140>

Martin, R. M., & Bachman, M. A. (2018). Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *8*(JAN), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>

Russo, T. A., & Marr, C. M. (2019). Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology Reviews*, *32*(3), 5243–5249. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19>

Sachivkina, N. P., Lenchenko, E. M., Mannapova, R. T., Strizhakov, A. A., Romanova, E. V., & Lukina, D. M. (2019). Candida Biofilm Modeling: Past and Present. *Farmaciya (Pharmacy)*, *68*(3). <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-03>

Sachivkina, N., Senyagin, A., Podoprigrora, I., Vasilieva, E., Kuznetsova, O., Karamyan, A., Ibragimova, A., Zhabo, N., & Molchanova, M. (2022). Enhancement of the antifungal activity of some antimycotics by farnesol and reduction of *Candida albicans* pathogenicity in a quail model experiment. *Veterinary World*, *15*(4), 848–854. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.848-854>

- Sydow, K., Eger, E., Schwabe, M., Heiden, S. E., Bohnert, J. A., Franzenburg, S., Jurischka, C., Schierack, P., & Schaufler, K. (2022). Geno- and Phenotypic Characteristics of a *Klebsiella pneumoniae* ST20 Isolate with Unusual Colony Morphology. *Microorganisms*, 10(10), 1–19. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102063>
- Tang, N., Li, Y., Yao, S., Hu, J., Zhao, Y., Fu, S., Song, Y., Wang, C., Zhang, G., Wei, D., Li, C., Jia, R., & Feng, J. (2023). Epidemicity and clonal replacement of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with diverse pathotypes and resistance profiles in a hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 32, 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.11.007>
- Xu, Q., Xie, M., Liu, X., Heng, H., Wang, H., Yang, C., Chan, E. W. C., Zhang, R., Yang, G., & Chen, S. (2023). Molecular mechanisms underlying the high mortality of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and its effective therapy development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 17–20. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01490-9>
- Zhang, Y., Jin, L., Ouyang, P., Wang, Q., Wang, R., Wang, J., Gao, H., Wang, X., & Wang, H. (2020). Evolution of hypervirulence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: A multicentre, molecular epidemiological analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(2), 327–336. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz446>

Profil Penulis



Dr. Apt. Yasinta Rakanita, S.Farm., MM.

Setelah tamat dari SMU Negeri 2 Palu, penulis melanjutkan Pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi, Sanata Dharma University, Yogyakarta dan melanjutkan studi profesi Apoteker di kampus yang sama sampai lulus Apoteker 2005. Penelitian pertama yang dilakukan adalah bidang mikrobiologi menggunakan *S.aureus*, *E.coli* dan isolasi kuman ketombe yang diobati dengan isolate Antrakuinon dari *Aloe vera*, sp. Selanjutnya mengambil riset mengenai mutu pelayanan klinik dental di Jakarta dan memperoleh gelar Magister Manajemen di Universitas Trisakti, Jakarta. Disaat yang sama penulis juga menjadi karyawan Perusahaan Multinasional Farmasi di GlaxoSmithKline. Pada tanggal 10 Februari 2022, penulis dipromosikan oleh Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung dengan memegang gelar *Cumlaude Doctor of Pharmacy*. <https://www.youtube.com/watch?v=zFPK3aEVips>. Riwayat pekerjaan di perusahaan farmasi sebagai Apoteker di Rumah Sakit Bethesda (Yogyakarta), Rumah Sakit Mitra Kemayoran (Jakarta), , dan Apotek Sanitas (Yogyakarta), Apotek Pangestu (Tangerang), Apotek Betesda (Palu), Apotek Jati (Palu). Dunia Industri sebagai *Quality Control* (QC) di pabrik PT.Pertiwi Agung (Cibitung), Product Executive di BSN-medical (Germany), Product Manager-vitamin Holisticare Ester C dan Nestle. Saat ini mengabdikan sebagai dosen di kampus STIFA Pelita Mas Palu sejak Februari 2014.

Email Penulis: yasinta.rakanita@gmail.com

VIBRIO CHOLERAЕ

Ni Ketut Yuliana Sari, S.ST., M.Si., M.Imun.
Poltekkes Kemenkes Kupang

Pendahuluan

Vibrio cholerae adalah bakteri Gram negatif berbentuk koma (basil yang melengkung). Bakteri ini merupakan mikroorganisme alami yang hidup bebas dan tersebar luas di lingkungan perairan. Sebagian dari strain *Vibrio cholerae*, membawa gen toksin kolera (cholera toxin/CTX) dan *Vibrio pathogenicity island* (VPI), yang dapat menyebabkan kolera, yaitu penyakit yang ditandai dengan diare yang parah dan dehidrasi. Kolera tetap menjadi penyakit yang persisten penyebab morbiditas dan mortalitas di Asia dan Afrika. Pada tahun 1998, World Health Organization (WHO) menerima laporan terjadi 293.121 kasus kolera dan 10.586 kematian dari 74 negara, dengan jumlah kasus yang sebenarnya (termasuk kasus yang tidak dilaporkan) mungkin jauh melebihi angka ini. Kolera juga dapat menyebar secara eksplosif melalui populasi yang telah bebas dari penyakit ini selama beberapa generasi, seperti yang ditunjukkan dengan terjadinya lebih dari 100.000 kasus di Peru pada tahun 1991 dan penyebaran kolera yang cepat ke negara-negara Amerika Selatan lainnya. Strain *Vibrio cholerae* yang menyebabkan endemi merupakan kelompok serogroup O1 dan O139. Strain *Vibrio cholerae* yang tidak memiliki faktor virulensi yang diperlukan untuk menyebabkan

kolera epidemik ('galur nonepidemi') di masa lalu disebut sebagai non-O1 *Vibrio cholerae*, nonagglutinable (NAG) *Vibrio*, atau *Vibrio nonkolera* (Morris, 2003).

Sejarah

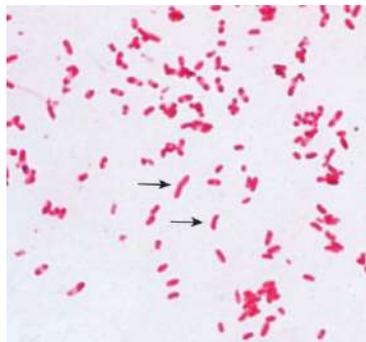
Kolera adalah infeksi pada usus kecil yang disebabkan oleh berbagai jenis bakteri yang dikenal sebagai *Vibrio cholerae*. Kolera epidemik adalah penyakit akut, menyakitkan, dan sering kali mematikan yang secara serius mempengaruhi hampir seluruh dunia dengan banyak wabah parah selama abad ke-19. Penyakit diare ini dapat menyebabkan kematian akibat dehidrasi pada pasien yang tidak diobati dalam beberapa jam, dan sangat menular pada masyarakat yang tidak memiliki sanitasi yang memadai. Pandemi kolera pertama kali diperkirakan menyebar dari India pada tahun 1817. Pada tahun 1827, kolera kembali mewabah di India, dan pada tahun 1829 kolera muncul di Rusia, lalu bergerak menuju Eropa dan Timur Tengah, dan akhirnya mencapai Amerika Utara. Pandemi ketiga, yang menurut banyak penulis, berlangsung dari tahun 1852 hingga 1859, melibatkan banyak negara Asia, Eropa, dan Amerika (Lippi & Gotuzzo, 2014).

Pada abad ke-19, dokter Inggris John Snow, memberikan demonstrasi pertama bahwa penularan kolera disebarkan melalui air yang terkontaminasi. Selama epidemi kolera yang berulang di London pada tahun 1854, Snow mengidentifikasi air dari pompa Broad Street sebagai kemungkinan sumber penyakit, pemindahan gagang pompa berhasil mengatasi epidemi tersebut. Pada tahun yang sama, ahli patologi Italia, Filippo Pacini, melakukan investigasi terperinci mengenai penyakit ini. Ketika kolera melanda Tuscany pada tahun 1854, Pacini mendapat kesempatan untuk melakukan beberapa pemeriksaan histologis pada mukosa usus korban kolera (Handa, 2021).

Ahli bakteriologi Jerman Robert Koch, melakukan banyak pemeriksaan *post-mortem* pada tahun 1883 selama wabah di Mesir dan menemukan basil di mukosa usus yang hanya ada pada mayat orang yang meninggal karena kolera. Pada akhir tahun 1883, Koch berlayar ke Kalkuta, India, dan tahun 1884, Koch mengumumkan bahwa ia telah berhasil mengisolasi basil dalam kultur murni yang selanjutnya menyatakan bahwa basil tersebut 'sedikit bengkok, seperti koma'. Dia juga mencatat bahwa basil tersebut dapat berkembang biak di linen yang lembab dan tanah yang lembab, dan sensitif terhadap pengeringan dan larutan asam lemah. Pada tanggal 2 Februari 1884, Koch melaporkan dari Kalkuta kepada Menteri Dalam Negeri Jerman tentang keyakinannya bahwa vibriion yang ditemukan di usus dan tinja korban kolera adalah agen penyebab penyakit tersebut (Lippi & Gotuzzo, 2014).

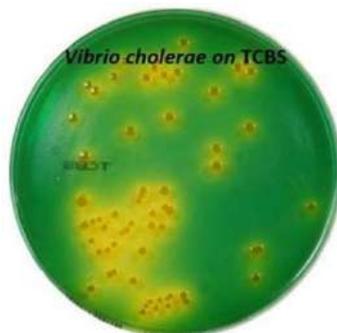
Morfologi dan Identifikasi

Pada saat pertama kali diisolasi, *Vibrio cholerae* berbentuk koma, merupakan batang melengkung dengan panjang 2-4 μm . Bakteri ini bergerak aktif dengan menggunakan sebuah flagel polar. Pada kultivasi yang berkepanjangan, bentuk bakteri dapat menjadi batang lurus yang menyerupai bakteri enterik Gram negatif (Jawetz *et al.*, 2019).



Gambar 7.1 Pewarnaan Gram *Vibrio cholerae*.
Perbesaran 1000 X
(Sumber: Jawetz *et al.*, 2019)

Vibrio cholerae menghasilkan koloni cembung, halus, dan bulat yang buram dan berbutir-butir pada cahaya yang ditransmisikan. *Vibrio cholerae* dan sebagian besar vibrio lainnya tumbuh dengan baik pada suhu 37°C pada berbagai jenis media, termasuk media yang mengandung garam mineral dan asparagin sebagai sumber karbon dan nitrogen. *Vibrio cholerae* tumbuh dengan baik pada media agar selektif *thiosulfate-citrate-bile-sucrose* (TCBS), yang menghasilkan koloni berwarna kuning (memfermentasikan sukrosa) yang mudah terlihat dengan latar belakang agar yang berwarna hijau tua. *Vibrio cholerae* oksidase positif, yang membedakannya dari enterik bakteri Gram negatif. Secara khas, vibrio tumbuh pada pH yang sangat tinggi (8,5-9,5) dan dengan cepat mati oleh asam. Kultur mengandung karbohidrat yang dapat difermentasi dengan cepat menjadi steril. Pada daerah-daerah endemik kolera, kultur langsung dari tinja pada media selektif, seperti TCBS, dan kultur pengayaan dalam air pepton alkali merupakan prosedur yang tepat. Namun, kultur rutin tinja pada media khusus seperti TCBS pada umumnya tidak diperlukan atau tidak efektif dari segi biaya di daerah kolera jarang terjadi (Jawetz *et al.*, 2019).



Gambar 7.2 Koloni *Vibrio cholerae* pada media TCBS.
Perbesaran 1000 X
(Sumber: Aryal, 2022)

Vibrio cholerae memfermentasikan sukrosa dan manosa tetapi tidak memfermentasi arabinosa. Hasil tes oksidase positif merupakan langkah kunci dalam identifikasi awal *Vibrio cholerae* dengan vibrio lainnya. *Vibrio* sp. sensitif terhadap senyawa O/129 (2,4-diamino-6,7-diisopropilpteridin fosfat), yang membedakan mereka dari *Aeromonas* sp., yang resisten terhadap O/129. Sebagian besar *Vibrio* sp. bersifat halotoleran, dan NaCl sering kali merangsang pertumbuhannya. Beberapa vibrio bersifat halofilik, membutuhkan adanya NaCl untuk pertumbuhannya. Perbedaan lain antara vibrio dan aeromonas adalah vibrio tumbuh pada media yang mengandung 6% NaCl, tetapi *Aeromonas* tidak (Jawetz *et al.*, 2019).

Klasifikasi *Vibrio cholerae*

Vibrio cholerae merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang bengkok, yang termasuk ke dalam keluarga Gammaproteobacteria. *Vibrio cholerae* sering ditemukan pada makanan yang berasal dari hasil bidang perikanan yang sudah terkontaminasi dan dapat menyebabkan penyakit. Dapat ditemukan di lingkungan sekitar seperti air sungai, air laut, air sumur, air penampungan, bahkan di hewan-hewan air yang biasa dikonsumsi oleh manusia. Klasifikasi bakteri *Vibrio cholerae* yaitu (Yanuhar & Caesar, 2020):

Kingdom : Bacteria
Phylum : Proteobacteria
Class : Gamma Proteobacteria
Order : Vibrionales
Family : Vibrionaceae
Genus : *Vibrio*
Spesies : *Vibrio cholerae*

Vibrio cholerae terbagi menjadi lebih dari 200 serogrup yang ditentukan oleh struktur antigen O lipopolisakarida (LPS). Sebagian dari strain yang termasuk dalam serogrup O1 dan O139 dapat menyebabkan kolera dan epidemi karena kemampuannya untuk menghasilkan toksin kolera. Serogrup yang bukan O1 dan O139, yang secara kolektif disebut sebagai non-O1/non-O139, biasanya tidak memiliki toksin kolera dan menyebabkan wabah gastroenteritis kecil, kasus bakteremia sporadis, dan infeksi luka, tetapi tidak menyebabkan kolera. Tidak seperti O1, lebih dari 85% serogrup non-O1 (termasuk O139) memiliki kapsul yang sangat penting untuk virulensi pada infeksi ekstraintestinal (Montero *et al.*, 2023).

Selanjutnya, strain O1 dibagi menjadi tiga serotipe, yaitu Ogawa, Inaba, dan Hikojima, yang dikelompokkan berdasarkan status metilasi perosamin terminal LPS. Strain Ogawa termetilasi, strain Inaba tidak termetilasi, dan strain Hikojima mengekspresikan antigen O termetilasi dan tidak termetilasi. Sementara serotipe Ogawa dan Inaba dapat bersirkulasi bersama selama epidemi dan mampu melakukan interkonversi, serotipe Hikojima jarang terjadi, dan bukti menunjukkan bahwa ini adalah bentuk transisi yang tidak stabil yang dihasilkan ketika suatu galur mengalami peralihan serotipe dari Ogawa ke Inaba. Biotipe adalah pengklasifikasi utama lainnya dari strain *Vibrio cholerae* O1. Biotipe Klasik dan El Tor dapat dibedakan berdasarkan seperangkat penanda fenotipe dan genetik. Strain El Tor lebih efisien dalam penularan dari inang ke inang, bertahan hidup lebih baik di lingkungan dan usus manusia, dan memiliki kejadian pembawa tanpa gejala yang lebih tinggi daripada pembawa bergejala, dibandingkan dengan strain Klasik (Montero *et al.*, 2023).

Penentu Patogenesitas

1. Enterotoksin *Vibrio cholerae*

Toksin protein bakteri *Vibrio cholerae* adalah agen utama yang terlibat dalam penyakit diare yang parah. Toksin kolera adalah anggota keluarga toksin AB dan terdiri dari subunit A heterodimer yang aktif secara katalitik yang dihubungkan dengan subunit B homopentamer. Gangliosida GM₁ berperan sebagai reseptor mukosa untuk sub unit B yang membantu masuknya subunit A ke dalam sel. Setelah berikatan dengan reseptornya, toksin kolera diinternalisasi dan diangkut dengan cara retrograde melalui badan golgi ke retikulum endoplasma, dan selanjutnya dipindahkan ke sitosol. Pada tahap ini, toksin kolera mencapai target intraselulernya. Peningkatan kadar cAMP intraseluler memicu hilangnya air dan elektrolit yang dimanifestasikan sebagai diare yang khas. Subunit B toksin kolera menunjukkan kapasitas untuk membentengi respons imun terhadap antigen tertentu, bertindak sebagai pembawa dan kompeten dalam menginduksi toleransi imunologis (Broeck et al., 2007; Jawetz et al., 2019).

2. Faktor perlekatan

Vibrio cholerae memiliki pili yang digunakan untuk perlekatan pada sel epitel usus hospes, yaitu pada mikrovilli di daerah brush border. Adanya perlekatan ini menyebabkan terjadinya kolonisasi yang pada akhirnya menghasilkan enterotoksin. Bagian ujung pili dengan BM 38 kDa merupakan protein adhesi bakteri ini. Protein adhesi lainnya juga terletak pada outer membrane protein (OMP) dengan BM 76 kDa (Soegijanto, 2016).

3. Motilitas

Terjadinya perlekatan dan patogenisitas juga ditentukan oleh motilitas. *Vibrio cholerae* yang tidak motil ternyata tidak dapat menimbulkan penyakit walaupun dapat menghasilkan enterotoksin (Soegijanto, 2016).

4. Toxin-coregulated *pili* (TCP) *Vibrio cholerae*

Patogen bakteri *Vibrio cholerae* menggunakan toxin-coregulated *pili* (TCP) untuk mengkolonisasi usus manusia, yang menyebabkan penyakit diare yang parah. TCP adalah homopolimer yang panjang, tipis, dan fleksibel dari subunit TcpA yang mengasosiasikan diri untuk menyatukan sel dalam mikrokoloni dan berfungsi sebagai reseptor untuk toksin kolera (Li et al., 2008).

5. Mucinase

Galur *Vibrio cholerae* yang virulen dapat menghasilkan mucinase yang berguna untuk penetrasi ke dalam lapisan mukus dari usus halus (Soegijanto, 2016).

6. Hemolisin / cytotoksin

Vibrio cholerae memiliki HlyA (hemolisin El Tor). Hemolisin adalah salah satu faktor patogen utama di antara spesies *Vibrio*, yang menunjukkan aktivitas hemolitik terhadap eritrosit (Mizuno et al., 2020).

7. Antigen somatik O1 dan O139

Somatik antigen O1/O139 pada *Vibrio cholerae* telah dideskripsikan oleh berbagai peneliti sebagai patogen karena produksi koleragen yang berpotensi meningkatkan virulensinya. Kasus wabah kolera yang dilaporkan di seluruh dunia telah dikaitkan dengan

Vibrio cholerae koleragenik, dengan tingkat kematian yang tinggi pada manusia dan hewan (Igere et al., 2022).

8. Kemotaksis

Kemampuan bakteri motil untuk berenang menuju atau menjauhi rangsangan lingkungan tertentu, seperti nutrisi, oksigen, atau cahaya memberi sel keuntungan untuk bertahan hidup, terutama dalam kondisi yang membatasi nutrisi. Perilaku ini, yang disebut kemotaksis, dimediasi oleh bakteri yang mengubah arah dengan membalikkan arah rotasi motor flagel secara singkat. Kemotaksis mungkin berperan dalam fase lingkungan dan patogenik *Vibrio cholerae* dan oleh karena itu merupakan aspek penting dari siklus hidupnya (Boin et al., 2004).

Patogenesis

Dalam kondisi alamiah, *Vibrio cholerae* hanya bersifat patogen bagi manusia. Seseorang dengan keasaman lambung normal mungkin harus menelan sebanyak 10^{10} atau lebih *Vibrio cholerae* untuk menjadi terinfeksi, bila sumber infeksi adalah air karena bakteri ini sensitif terhadap asam. Bila melalui makanan, hanya sedikit organisme yang diperlukan karena makanan dapat sebagai buffer. Obat-obatan atau kondisi apa pun yang menurunkan keasaman lambung membuat seseorang lebih sensitif terhadap infeksi *Vibrio cholerae* (Jawetz et al., 2019).

Vibrio cholerae toksigenik menghasilkan beberapa faktor virulensi yang berkontribusi terhadap patogenesisnya. Mekanisme patogenik yang tepat belum sepenuhnya dipahami, tetapi secara luas diterima bahwa hal ini melibatkan kombinasi dari faktor-faktor virulensi ini dan kemampuan untuk berkoloni dan bertahan di usus kecil.

Setelah tertelan, *Vibrio cholerae* bertahan pada pH lambung yang rendah melalui respons toleransi asam. Di usus kecil, *Vibrio cholerae* menggunakan flagelnya untuk menembus lapisan lendir dan mencapai permukaan epitel. Sementara itu, *Vibrio cholerae* harus mengatasi kekebalan inang dan mekanisme resistensi kolonisasi mikrobiota usus. Untuk mengkolonisasi usus kecil, bakteri ini mengekspresikan faktor virulensi seperti *Toxin-coregulated pili* (TCP) dan toksin kolera (CTX). Selama infeksi, faktor-faktor lain seperti *Haemagglutinin/protease* (HapA), *GlcNac-binding protein* (GbpA), dan *Sialidase* (NanH) juga diekspresikan (Montero *et al.*, 2023).

Bakteri *Vibrio cholerae* tidak mencapai aliran darah tetapi tetap berada di dalam saluran usus. *Vibrio cholerae* yang virulen menempel pada mikrovili *brush border* sel epitel, yang selanjutnya berkembang biak dan melepaskan toksin kolera serta mungkin juga mukinase dan endotoksin (Jawetz *et al.*, 2019).

Gejala Klinis

Kolera adalah penyakit yang sangat ganas yang dapat menyebabkan diare berair akut yang parah. Diperlukan waktu antara 12 jam hingga 5 hari bagi seseorang untuk menunjukkan gejala setelah mengonsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Kolera menyerang anak-anak dan orang dewasa dan dapat membunuh dalam hitungan jam jika tidak diobati. Kebanyakan orang yang terinfeksi *Vibrio cholerae* tidak menunjukkan gejala apa pun, meskipun bakteri tersebut ada dalam tinja mereka selama 1-10 hari setelah infeksi dan dilepaskan kembali ke lingkungan, sehingga berpotensi menulari orang lain (WHO, 2022).

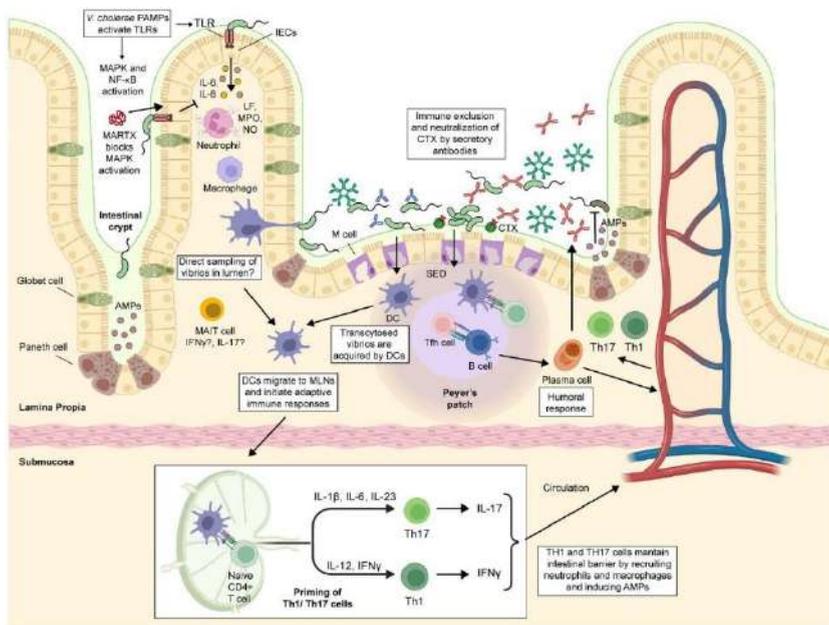
Gejala yang dapat terjadi yaitu tiba-tiba muncul rasa mual dan muntah serta diare yang hebat disertai kram perut. Tinja, yang menyerupai "air beras", mengandung lendir,

sel epitel, dan vibrio dalam jumlah besar. Terjadi kehilangan cairan dan elektrolit dengan cepat, yang menyebabkan dehidrasi berat, kolapsnya peredaran darah, dan anuria. Tingkat kematian tanpa pengobatan adalah antara 25% dan 50%. Diagnosis kasus kolera yang lengkap tidak menimbulkan masalah jika ada epidemi. Namun, kasus-kasus sporadis atau ringan tidak mudah dibedakan dari penyakit diare lainnya. Biotipe El Tor cenderung menyebabkan penyakit yang lebih ringan daripada biotipe klasik (Jawetz *et al.*, 2019).

Respon Imun

Pada pasien yang sembuh dari infeksi *Vibrio cholerae* dapat memiliki imunitas hingga 3 tahun setelah sembuh. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi respon imun terhadap *Vibrio cholerae* dan pembentukan memori imunologis yaitu usia, status gizi, golongan darah, endemisitas, koinfeksi, mikrobiota, dan lainnya. Sel epitel usus berfungsi sebagai pembatas fisik yang menghalangi bakteri masuk ke lumen usus. Sel-sel ini mendeteksi *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) seperti lipopolisakarida (LPS), flagellin, toksin kolera (CTX), dan *outer membrane protein U* (OmpU), yang memicu sekresi sitokin proinflamasi yang dapat merekrut sel-sel imunitas bawaan seperti makrofag, sel dendritik (DCs), dan neutrofil. Neutrofil yang teraktivasi meningkatkan peradangan pada lumen usus melalui metabolit seperti laktoferin (LF), mieloperoksidase (MPO), dan oksida nitrat (NO). Sel M mengambil dan mengangkut bakteri dari lumen usus ke daerah kubah subepitel (*subepithelial dome* / SED) pada *Peyer's patches*, dan selanjutnya ditelan oleh DCs. DCs yang teraktivasi bermigrasi ke kelenjar getah bening mesenterika, dan mensekresikan sitokin aktivator sel T helper 17 (Th17) atau Th1. Makrofag juga dapat berkontribusi pada diferensiasi Th17 atau Th1 melalui sekresi interleukin-23 (IL-23) dan IL-6 atau

interferon gamma (IFN γ). Sel Th1, Th17, dan sel T folikular helper (Tfh) menginduksi diferensiasi dan ekspansi sel B. Sel T invarian terkait mukosa (*Mucosal-associated invariant T*, MAIT) ditemukan dan sangat aktif di lamina propria duodenum pasien kolera, tetapi peran pastinya dalam perlindungan terhadap kolera masih perlu ditelusuri. Antibodi sekretori (sIgA dan sIgM) mencegah bakteri *Vibrio cholerae* menempel pada epitel, menghalangi aksesnya ke permukaan epitel dan memfasilitasi pembuangannya melalui aktivitas peristaltik. Beberapa antibodi IgG dapat masuk ke dalam lumen usus melalui kebocoran pasif melalui epitel yang rusak dan bocor (Montero *et al.*, 2023).



Gambar 7.3 Respon imun terhadap *Vibrio cholerae* (Sumber: Montero *et al.*, 2023)

Diagnosis dan Pemeriksaan Laboratorium

Vibrio cholerae terutama didiagnosis secara klinis dalam situasi wabah penyakit diare. Berbagai faktor membedakannya dari penyakit diare lainnya. Hasil laboratorium biasanya menunjukkan adanya hipokalemia, hipokalsemia, asidosis metabolik, dan dehidrasi isonatremik. Pada anak-anak, hipoglikemia berat dapat terjadi, ditambah dengan perubahan status mental, kejang, dan koma. Diagnosis konfirmasi *Vibrio cholerae* saat ini terdiri dari isolasi bakteri dalam kultur tinja, *polymerase chain reaction* (PCR), dan tes cepat. Kultur feses tetap menjadi standar emas untuk mendeteksi *Vibrio cholerae* dan uji sensitivitas dengan menggunakan media yang selektif (Ojeda Rodriguez & Kahwaji, 2023).

1. Spesimen

Spesimen untuk kultur terdiri dari bercak lendir dari tinja (Jawetz *et al.*, 2019).

2. Apusan

Gambaran mikroskopis apusan yang dibuat dari sampel tinja tidak khas. Mikroskop fase kontras atau medan gelap dapat menunjukkan vibrio yang bergerak cepat (Jawetz *et al.*, 2019).

3. Kultur

Pertumbuhannya cepat pada agar pepton, pada agar darah dengan pH mendekati 9,0, atau pada TCBS agar, dan koloni yang khas dapat dilihat setelah inkubasi 18 jam. Untuk pengayaan, beberapa tetes tinja dapat diinkubasi selama 6-8 jam dalam kaldu pepton taurokolat (pH, 8,0-9,0); organisme dari kultur ini dapat diwarnai atau disubkultur (Jawetz *et al.*, 2019).

4. Pemeriksaan serologi serotipe *Vibrio cholerae* O1

Penggunaan antisera adalah salah satu metode yang paling cepat dan spesifik untuk mengidentifikasi *Vibrio cholerae* O1. Pemeriksaan ini dapat membedakan *Vibrio cholerae* ke dalam tiga serotipe yaitu Inaba, Ogawa, dan Hikojima. Isolat yang beraglutinasi lemah dengan antisera serogrup O1 tetapi tidak beraglutinasi dengan antisera Inaba atau Ogawa tidak dianggap sebagai serogrup O1 (CDC, 2022).

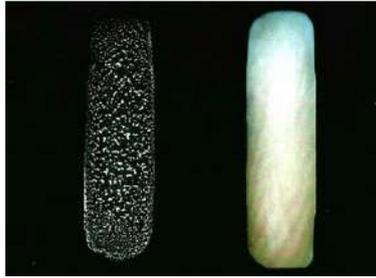
Tabel 7.1 Identifikasi karakteristik serotipe *Vibrio cholerae* serogrup O1

Serotipe	Reaksi Aglutinasi terhadap antisera	
	Ogawa	Inaba
Ogawa	+ (aglutinasi)	- (tidak aglutinasi)
Inaba	- (tidak aglutinasi)	+ (aglutinasi)
Hikojima	+ (aglutinasi)	+ (aglutinasi)

(Sumber: CDC, 2022)

5. Pemeriksaan serologi aglutinasi slide

Uji aglutinasi untuk antigen O somatik *Vibrio cholerae* dapat dilakukan pada cawan petri atau pada kaca objek yang bersih. Koloni dari media pertumbuhan *Vibrio cholerae* disuspensikan dalam setetes kecil larutan garam fisiologis dan dihomogenkan sekitar 30 detik. Periksa suspensi dengan hati-hati untuk memastikan bahwa suspensi merata dan tidak menunjukkan penggumpalan. Tambahkan setetes kecil antisera pada suspensi. Campur suspensi dan antisera dengan baik dan kemudian miringkan slide bolak-balik untuk mengamati aglutinasi. Jika reaksinya positif, penggumpalan yang sangat kuat akan muncul dalam waktu 30 detik hingga 1 menit. Aglutinasi positif ditunjukkan pada *Vibrio cholerae* serogrup O1. Serum normal atau kontrol salin tidak menunjukkan aglutinasi (CDC, 2022).



Gambar 7.4 Aglutinasi slide *Vibrio cholerae* serogrup O1.
 (kiri = aglutinasi positif). (kanan = aglutinasi negatif)
 (Sumber: CDC, 2022)

6. Uji biokimia *Vibrio cholerae*

Uji biokimia terhadap *Vibrio cholerae* jarang dilakukan, karena konfirmasi *Vibrio cholerae* O1 hanya memerlukan identifikasi antigen serotipe O1 dengan aglutinasi slide. Rangkaian singkat biokimia pada Tabel 7.2 dapat digunakan untuk mengkonfirmasi isolat *Vibrio cholerae*. Jika hasil tes sama dengan yang tertera pada Tabel, maka identitas isolat tersebut dipastikan sebagai *Vibrio cholerae*. Namun, jika isolat tidak memberikan hasil seperti yang ditunjukkan pada tabel, maka perlu dilakukan tes tambahan untuk identifikasi (CDC, 2022).

Tabel 7.2 Karakteristik biokimia dari isolat khas
Vibrio cholerae O1

Jenis uji	Hasil / Persentase Positif
Oksidase	100
String Tes	100
Kligler's iron agar	Merah/kuning, - gas, - H ₂ S
Triple sugar iron agar	Kuning/kuning, - gas, - H ₂ S
Glukosa ^a (produksi asam)	100
Glukosa (produksi gas)	0
Sukrosa (produksi asam)	100
Lysine ^a	99

Arginine ^a	0
Ornithine ^a	99
Pertumbuhan pada 0% NaCl ^b	100
Pertumbuhan pada NaCl 1% ^b	100
Voges-proskauer (VP) ^a	75 ^c

(Sumber: CDC, 2022)

- a. Dimodifikasi dengan penambahan 1% NaCl.
- b. Nutrient broth base (media nutrisi berbasis cairan)
- c. Sebagian besar isolat *Vibrio cholerae* serotipe O1 biotipe El Tor positif pada uji VP, sedangkan galur-galur biotipe klasik adalah negatif.

Pengobatan dan Pencegahan

Penderita kolera sangat memerlukan penggantian air dan elektrolit untuk mengatasi dehidrasi berat dan kekurangan garam. Banyak agen antimikroba yang efektif melawan *Vibrio cholerae* antara lain tetrasiklin dan doksisisiklin oral untuk mengurangi pengeluaran tinja pada kolera dan memperpendek periode ekskresi vibrio. Di beberapa daerah endemik, resistensi tetrasiklin terhadap *Vibrio cholerae* telah muncul; gen-gennya dibawa oleh plasmid yang dapat ditularkan. Pada anak-anak dan wanita hamil, dapat diberi alternatif tetrasiklin yaitu eritromisin dan furazolidin (Jawetz *et al.*, 2019).

Pendekatan berbagai aspek adalah kunci untuk mengendalikan kolera, dan untuk mengurangi kematian. Kombinasi dari pengawasan, air, sanitasi dan kebersihan, mobilisasi sosial, pengobatan, dan vaksin kolera oral merupakan pendekatan yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit (WHO, 2022).

Daftar Pustaka

- Aryal, S. (2022). *Thiosulfate-Citrate-Bile Salts-Sucrose (TCBS) Agar- Composition, Principle, Uses, Preparation and Colony Morphology*. Available from: <https://microbiologyinfo.com/thiosulfate-citrate-bile-salts-sucrose-tcbs-agar-composition-principle-uses-preparation-and-colony-morphology/>.
- Boin, M. A., Austin, M. J., & Häse, C. C. (2004). Chemotaxis in *Vibrio cholerae*, *FEMS Microbiology Letters*, 239 (1) : Pages 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.08.039>.
- Broeck, D.V., Horvath, C., & De Wolf, M. J. S. (2007). *Vibrio cholerae*: Cholera toxin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39 (10): 1771-1775, <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.07.005>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Laboratory Methods for the Diagnosis of *Vibrio cholerae*. Available from: <https://www.cdc.gov/cholera/pdf/laboratory-methods-for-the-diagnosis-of-vibrio-cholerae-chapter-6.pdf>.
- Handa, S. (2021). *Cholera*. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/962643-overview?form=fpf>.
- Igere, B. E., Okoh, A. I., & Nwodo, U. U. (2022). Non-serogroup O1/O139 agglutinable *Vibrio cholerae*: a phylogenetically and genealogically neglected yet emerging potential pathogen of clinical relevance. *Archives of microbiology*, 204(6), 323. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02866-1>.
- Jawetz, Melnick, & Aldelberg. (2019). *Medical Microbiology*. 28th. Ed. McGraw-Hill Education.
- Li, J., Lim, M. S., Li, S., Brock, M., Pique, M. E., Woods, V. L., Jr, & Craig, L. (2008). *Vibrio cholerae* toxin-coregulated pilus structure analyzed by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. *Structure (London, England : 1993)*, 16(1), 137–

148.<https://doi.org/10.1016/j.str.2007.10.027>.

- Lippi, D., & Gotuzzo, E. (2014). The greatest steps towards the discovery of *Vibrio cholerae*. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(3), 191–195. doi:10.1111/1469-0691.12390.
- Mizuno, T., Debnath, A., & Miyoshi, S. (2020). Hemolysin of *Vibrio* Species. *Microorganisms*. doi:10.5772/intechopen.88920.
- Montero, D. A., Vidal, R. M., Velasco, J., George, S., Lucero, Y., Gómez, L. A., Carreño, L. J., García-Betancourt, & R., O’Ryan, M. (2023). *Vibrio cholerae*, Classification, Pathogenesis, Immune Response, and Trends in Vaccine Development. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1155751>.
- Morris, J. G. (2003). *VIBRIOS | Vibrio cholerae*. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 5984–5988. doi:10.1016/b0-12-227055-x/01248-7.
- Ojeda Rodriguez, J. A. & Kahwaji, C. I. (2023). *Vibrio cholerae Infection*. [Updated 2022 Sep 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526099/>.
- Soegijanto, S. (2016). *Penyakit Tropis dan Infeksi di Indonesia*. Jilid 7. Surabaya: Airlangga University Press.
- World Health Organization. (2022). *Cholera*. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera?gclid=Cj0KCQjwj5mpBhDJARIsAOVjBdrlwxWzLdK6VtDLHue3C_66fgsNEROEg_YSSmo2_zhy0q1hEoaiKTwaAmN-EALw_wcB.
- Yanuhar, U., & Caesar, N. R. 2020. *Penyakit Virulogik pada Ikan*. Malang: UB Press.

Profil Penulis



Ni Ketut Yuliana Sari, S.ST., M.Si., M.Imun.

Penulis lahir di Sulawesi Tengah Tahun 1991. Penulis menyelesaikan pendidikan Diploma III Analisis Kesehatan pada tahun 2011. Pada Tahun 2013, Penulis memperoleh gelar Sarjana Terapan setelah lulus dari Diploma IV Analisis Kesehatan di Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. Selama menyelesaikan pendidikan, Penulis aktif mengajar di Sekolah Menengah Kejuruan (SMK) Kesehatan Bantul Yogyakarta. Selanjutnya pada tahun 2013 hingga 2015, Penulis bekerja sebagai guru di SMK Kesehatan Bali Khresna Medika, Badung, Bali. Tahun 2015, Penulis bergabung di Poltekkes Kemenkes Kupang dan bekerja hingga saat ini sebagai Dosen di Prodi Teknologi Laboratorium Medis. Penulis menyelesaikan pendidikan Pascasarjana Program Studi Magister Biologi Peminatan Biodiversitas Mikrobiologi di Universitas Udayana, Bali pada tahun 2019. Pada tahun 2020, Penulis mendapatkan gelar Magister Imunologi setelah menyelesaikan pendidikan di Sekolah Pascasarjana Program Studi Magister Imunologi Universitas Airlangga, Surabaya.

Email Penulis: niketut_yuliana@yahoo.com

CRONOBACTER SAKAZAKII

Ayu Brenda Sumariangen, S.Farm
Universitas Muhammadiyah Manado

Pendahuluan

Cronobacter yang sebelumnya dikenal sebagai *Enterobacter sakazakii* adalah genus yang terdiri dari bakteri patogen oportunistik Gram-negatif, motil, anaerobik fakultatif yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. Genus ini awalnya diidentifikasi sebagai *Enterobacter cloacae* berpigmen kuning. Hasil hibridisasi DNA-DNA menunjukkan organisme tersebut hanya 41% dan 54% yang berkerabat dengan *Citrobacter freundii* dan *Enterobacter cloacae*, dan oleh karena itu diklasifikasikan ulang sebagai spesies independent, *Enterobacter sakazakii* yang terdiri dari 15 biogrup.

Stufi biotipe dan genotype selanjutnya menyebabkan klasifikasi ulang lebih lanjut ke dalam genus *Cronobacter*. Hingga saat ini, beragam genus tersebut menampung 7 spesies berbeda seperti *C. sakazakii*, *C. malonaticus*, *C. turicensis*, *C. muytjensii*, *C. dublinensis* dan 2 spesies baru yaitu *C. universalis* dan *C. condiment*.

Tempat utama organisme ini diyakini adalah bahan tanaman (misalnya gandum, beras, herba, dan rempah-rempah). Namun, virus ini dapat bersentuhan dengan manusia melalui makanan dan paparan lingkungan. Bakteri ini telah terlibat dalam berbagai

penyakit yang mengancam jiwa pada manusia, seperti meningitis, necrotizing enterocolitis, septicemia, dan pneumonia, yang mempengaruhi berbagai kelompok umur. *Infeksi spesies Cronobacter* sangat penting karena meskipun infeksi pada manusia relatif jarang terjadi, infeksi yang terjadi sering kali bersifat parah, dan karena kelompok usia dengan risiko tertinggi adalah neonatus dimana beberapa infeksi telah mengakibatkan kematian.

Klasifikasi Croconabacter Sakazakii

Cronobacter diusulkan sebagai genus baru untuk memasukkan organisme yang sebelumnya di klasifikasi sebagai *Enterobacter sakazaki* memiliki 8 organisme berbeda termasuk 4 spesies dan 5 subspecies antara lain:

Cronobacter sakazakii

Cronobacter sakazakii suspesies sakazakii

Cronobacter sakazakii suspesies malonaticus

Cronobacter dublinensis

Cronobacter dublinensis subspecies dublinensis

Cronobacter dublinensis subspecies laktaridi

Cronobacter dublinensis subspecies lausanensis

Cronobacter muytjensii

Cronobacter turicensis

Organisme dan Sifat Cronobacter Sakazakii

Untuk mengenali starain *Cronobacter* adalah dengan memanfaatkan cara koloni *Cronobacter* tumbuh pada

media pelapisan mikrobiologis yang sangat tidak biasa. Hal ini digambarkan dengan koloni-koloni sebagai berikut: “kering atau berlendir, berkerut (berlekuk atau bergerigi), dan kenyal bila disentuh dengan lingkaran (sangat sedikit pertumbuhan yang hilang dan koloni tersentak kembali bila disentuh).” Koloni ini sangat berbeda dengan koloni khas yang dihasilkan oleh anggota famili *Enterobacteriaceae* lainnya yang halus, lembab, dan tidak kenyal.

Strain *Enterobacteriaceae* termasuk *Cronobacter* dapat terluka jika terkena stres seperti panas dan pengeringan. Bakteri dapat merespons stres dengan memasuki keadaan fisiologis unik yang dikenal sebagai “viable but non-culturable” yang disingkat sebagai “VNC” state. Banyak penelitian berbeda menunjukkan bahwa patogen dalam keluarga *Enterobacteriaceae* dapat memasuki keadaan ini termasuk *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* dan banyak lainnya.

Infeksi pada Manusia dan Epidemiologinya

Cronobacter adalah penyebab meningitis neonatal. Ini adalah fakta yang terdokumentasikan dengan baik. *Cronobacter* juga merupakan penyebab utama wabah dirumah sakit dan kasus sporadic baik di rumah maupun rumah sakit. Masa Inkubasi meningitis neonatal pada manusia yang disebabkan oleh *Cronobacter* adalah 3-4 hari. Meskipun *Cronobacter sakazakii* pada dasarnya adalah patogen bawaan makanan, hubungannya dengan infeksi neonatal yang parah telah meningkatkan kesadaran secara signifikan dan memicu lonjakan minat dalam beberapa tahun terakhir. *C. sakazakii* dapat menyebabkan bakteremia dan sepsis, penumpukan cairan serebrospinal dan peritoneum, abses otak,

pembentukan kista, necrotizing enterocolitis (NEC), meningitis dan infark intraserebral.

NEC terjadi setelah kolonisasi usus oleh *C. sakazakii*, dengan kejadian yang meningkat pada bayi berat lahir rendah atau bayi prematur. NEC ditandai dengan peradangan dan kematian jaringan usus dan merupakan salah satu kondisi gastrointestinal paling umum yang dapat timbul pada neonates. Memang benar, patogen gastrointestinal ini bertanggung jawab atas 80% kematian bayi yang berhubungan dengan infeksi. Bayi yang selamat dari infeksi *C. sakazakii* sering kali mengalami gejala neurologis yang tertunda, misalnya keterlambatan perkembangan otak, abses otak, atau hidrosefalus. Oleh karena itu, Komisi Internasional untuk Spesifikasi Mikrobiologi Makanan telah mengklasifikasikan *C. sakazakii* sebagai 'bahaya yang parah pada populasi terbatas, mengancam jiwa atau dengan gejala sisa kronis yang substansial dalam jangka waktu yang lama'. Selanjutnya, Organisasi Kesehatan Dunia dan Organisasi Pangan dan Pertanian pada tahun 2008 mengeluarkan seruan bersama kepada komunitas ilmiah untuk meminta lebih banyak data mengenai organisme ini (WHO/FAO).

Morbiditas dan mortalitas akibat infeksi *C. sakazakii* sangat bergantung pada status kekebalan tubuh inang. Neonatus dan bayi, hingga usia 12 bulan, mengalami defisiensi imun akibat belum matangnya sistem kekebalan tubuh yang dapat diperburuk oleh kelahiran prematur atau traumatis, penyakit ibu, atau obat-obatan tertentu. Selain itu, imunitas bawaan dalam bentuk mikroflora usus yang bersaing belum sepenuhnya terbentuk.

Resistensi Antibiotik dan Cara Pengendalian Alternatif

Awalnya *C. sakazakii* telah dilaporkan rentan terhadap berbagai macam antibiotik termasuk β -laktam. Namun beberapa strain baru telah di deskripsikan dan ditemukan resisten terhadap tetrasiklin, neomycin dan trimetoprin dan sefalotin. Selain itu, penelitian terbaru menggambarkan strain yang membawa gen *ampC* yang tidak biasa, memberikan resistensi terhadap sefalosporin dan menemukan isolat lingkungan *C. sakazakii* dari dapur rumah tangga menunjukkan resistensi terhadap penisilin, tetrasiklin, ciprofloxacin dan asam nalidixat.

Analisis komprehensif dengan pengurutan seluruh genom generasi berikutnya dan anotasi dari strain *C. sakazakii* SP291 menunjukkan bahwa *C. Sakazakii* memiliki sejumlah besar gen yang terkait dengan resistensi antibiotic, termasuk *ampC* (*cephalosporine*), *fosA* (*fosfomycine*) *gyrA*, *gyrB*, *parC* dan *parB* memberikan resistensi terhadap *fluoroquinolones* dan mengkode banyak mekanisme resistensi multi-obat, terutama pompa penghabisan obat. Meningkatnya resistensi obat pada bakteri merupakan masalah umum dan akibatnya kebutuhan untuk mengidentifikasi cara alternatif untuk mengendalikan infeksi bakteri menjadi sangat mendesak.

Kebutuhan akan terapi dan disinfektan baru telah membangkitkan kembali minat terhadap bakteriofag sebagai metode untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri. Dalam konteks ini bakteriofag yang menginfeksi *C. sakazakii* telah diisolasi, termasuk bakteriofag terbesar kedua yang diketahui fag GAP32. Penerapan bakteriofag untuk mengendalikan infeksi *C. sakazakii* dalam berbagai sistem telah menjadi subyek beberapa penelitian. Dua penelitian khususnya telah mengkarakterisasi kemampuan bakteriofag untuk mengurangi dan mengendalikan pertumbuhan *C. sakazakii* di PIF.

Namun penerapan bakteriofag tidak terbatas pada pengendalian lingkungan tetapi juga dapat digunakan *secara in vivo*, seperti yang telah ditunjukkan pada model infeksi serangga dan tikus, di mana bakteriofag terbukti melindungi larva serangga atau mengurangi jumlah bakteri pada infeksi saluran kemih pada tikus.

Bakteriofag selanjutnya telah berhasil digunakan sebagai imunostimulan untuk meningkatkan ekspresi factor inang yang pro-inflamasi.

Tempat dan Lingkungan

C. sakazakii adalah bakteri yang ada di mana-mana dan ditemukan di berbagai reservoir di lingkungan; mulai dari lalat hingga tanaman seperti gandum, beras, bumbu dan rempah-rempah atau daging dan makanan rumah tangga lainnya. Beragamnya lingkungan di mana *C. sakazakii* berada, menunjukkan bahwa ia telah mengembangkan berbagai sifat yang meningkatkan kelangsungan hidup dalam kondisi sulit, misalnya ketahanan terhadap radiasi UV, kemampuan menempel pada berbagai permukaan akibat pembentukan fimbriae, biofilm formasi dan kemampuan bertahan dalam kekeringan. Kemampuan *C. sakazakii* bertahan hidup di lingkungan dengan air rendah merupakan strategi bertahan hidup yang unik terhadap stres yang dikaitkan dengan kelangsungan hidup dan persistensi patogen dalam susu formula bayi bubuk (PIF), dengan nilai aw sebesar $\sim 0,2$ (tidak ramah bagi sebagian besar mikroorganisme). Sebuah studi tahun 2004 menemukan bahwa 8 dari 9 pabrik PIF yang diselidiki terkontaminasi *C. sakazakii*.

Penelitian yang sama juga mengidentifikasi *C. sakazakii* di rumah tangga, dimana ditemukan 5 isolat di 16 rumah keluarga. Kemungkinan besar kontaminasi PIF

dengan *C. sakazaki* terjadi selama proses pembuatan sedangkan *C. sakazaki* mungkin tidak dapat bertahan dalam pasteurisasi, kemungkinan besar PIF terkontaminasi setelah pasteurisasi selama pemrosesan dan penambahan bahan-bahan yang tidak steril ke dalam PIF. Beberapa laporan menunjukkan bahwa kontaminasi *C. sakazaki* dapat terjadi selama proses rekonstitusi susu formula, baik di rumah maupun di rumah sakit, dan oleh karena itu tidak terbatas pada tahap produksi.

Dalam upaya mencegah kontaminasi pada tahap ini, WHO/FAO mengeluarkan pedoman bagi rumah sakit untuk rekonstitusi dan penyimpanan PIF (WHO/FAO).

***Sakazaki* Osmotoleransi**

Pemahaman yang lebih baik mengenai toleransi osmotoleran *C. sakazaki* akan memberikan wawasan berharga mengenai mekanisme yang membantu kelangsungan hidup patogen neonatal ini saat transit di saluran pencernaan, di mana ia mengalami berbagai osmolalitas, selain kelangsungan hidupnya di lingkungan kering seperti PIF. Pengeringan adalah bentuk ekstrim dari stres osmotik dan peningkatan regulasi gen osmotoleransi adalah garis pertahanan pertama terhadap pengeringan sel bakteri.

Perlu juga dicatat bahwa meskipun mikroorganisme memperoleh keadaan toleransi terhadap satu jenis stres, keadaan toleransi yang didapat ini juga akan menambah resistensi terhadap jenis stres lainnya. Sel-sel *Saccharomyces cerevisiae* yang dikondisikan terhadap dehidrasi osmotik sama termotolerannya dengan sel-sel yang terkondisi panas, namun sel-sel yang terkondisikan panas tidak bersifat osmotolerant (Trollmo C dkk, 1988).

Mutasi titik tunggal pada gen *betL* *Listeria monocytogenes* menyebabkan peningkatan osmotoleransi dan toleransi dingin pada patogen bawaan makanan ini. Memang benar, hubungan antara osmotoleransi dan mekanisme resistensi stres lingkungan lainnya menyoroti berbagai manfaat dari peningkatan pemahaman osmotoleransi *C. sakazakii* selain memberikan wawasan tentang mekanisme yang memfasilitasi kelangsungan hidupnya di PIF (Hoffman dkk, 2013).

Meskipun hanya sedikit penelitian yang berfokus pada osmotoleransi *C. sakazakii*, kemampuan organisme ini untuk bertahan hidup dalam lingkungan hiperosmotik ekstrem merupakan adaptasi unik yang sangat penting bagi potensi patogeniknya.

Sebagian besar mikroorganisme memerlukan aw yang jauh lebih tinggi dibandingkan PIF untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup, hal ini menunjukkan bahwa *C. sakazakii* dilengkapi dengan beragam mekanisme kelangsungan hidup stres osmotik. Namun, fase pertumbuhan organisme juga terbukti berperan dalam *C. sakazakii* osmotoleransi, dengan sel fase diam menunjukkan ketahanan yang lebih tinggi terhadap tekanan osmotik dan kering dibandingkan dengan organisme osmotoleran lain yang diketahui seperti *E. coli* dan *Salmonella*.

Penjelasan lebih lanjut mengenai osmotoleransi *C. sakazakii* dibantu oleh banyaknya pengetahuan yang tersedia tentang bagaimana sel bakteri lain mengatasi stres hiperosmotik dan diyakini bahwa *C. sakazakii* merespons dengan cara yang sama. Sel bakteri pada umumnya perlu mempertahankan tekanan osmotik intraseluler yang lebih besar dibandingkan media sekitarnya untuk menghasilkan turgor sel dan mencegah plasmolisis dan akhirnya kematian sel.

Kebanyakan bakteri bertahan terhadap tekanan osmotik melalui respon bifasik, yang pertama melibatkan akumulasi kalium dan ion lawan glutamatnya; mewakili respons utama. Namun, karena kadar kalium yang tinggi merugikan fungsi normal sel, respons sekunder terpicu yang menstimulasi sintesis dan/atau pengambilan senyawa osmoprotektif yang disebut zat terlarut yang kompatibel, 55 Disebut demikian karena senyawa tersebut kompatibel dengan fisiologi di konsentrasi internal yang tinggi.

Zat terlarut yang kompatibel umumnya merupakan molekul larut tanpa muatan bersih pada pH fisiologis dan tidak berinteraksi dengan protein dan makromolekul lainnya, sehingga tidak mengganggu proses seluler penting seperti perbaikan DNA, interaksi DNA-protein, atau mesin metabolisme seluler. Ada berbagai macam zat terlarut kompatibel yang tersedia di lingkungan yang dapat diperoleh oleh mikroorganisme di bawah tekanan osmotik tinggi. Sebagian besar mikroorganisme memiliki banyak transporter osmoregulasi dengan spesifisitas substrat yang tumpang tindih sehingga memungkinkan mereka mengatasi perubahan osmolalitas media di sekitarnya.

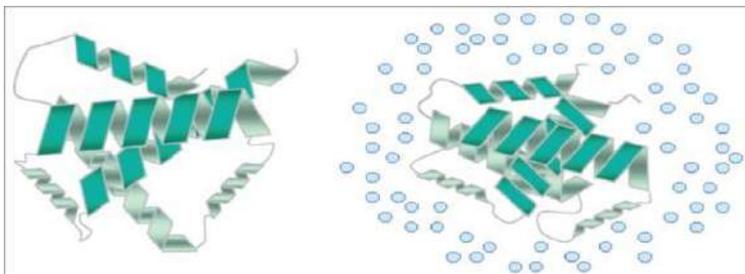
Salah satu patogen bawaan makanan Gram-positif yang paling banyak dipelajari dalam hal ini adalah *L.monocytogenes* . Patogen ini menggunakan zat terlarut yang kompatibel, glisin betaine, prolin, dan karnitin untuk melawan efek sitotoksik dari peningkatan osmolalitas. Memang benar, bakteri Gram-negatif memiliki preferensi dan mekanisme yang sama dalam akumulasi zat terlarut yang kompatibel seperti yang terlihat pada bakteri Gram-positif.

Trehalosa terlarut yang kompatibel sebelumnya terbukti berperan dalam kelangsungan hidup pengeringan *C. sakazakii*, diilustrasikan oleh peningkatan lebih dari lima

kali lipat konsentrasi trehalosa dalam sel fase diam kering.

Mekanisme osmoproteksi yang dimediasi trehalosa diyakini memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup mikroorganisme selama cekaman kering sebagai akibat dari substitusi lapisan air di sekitar biomolekul oleh trehalosa. Hal ini memungkinkan pemeliharaan struktur 3 dimensi makromolekul biologis penting; mekanisme yang disebut sebagai teori penggantian air. Namun, data eksperimen menunjukkan bahwa substitusi ini berdampak pada mobilitas makromolekul dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan mekanisme stabilisasi oleh trehalosa.

Keberadaan jalur biosintesis trehalosa pada *C. sakazakii* ditunjukkan dengan adanya dugaan operon *otsBA* menunjukkan bahwa mekanisme biosintesis trehalosa pada *C. sakazakii* mirip dengan *E. coli*. Selain itu, selain trehalosa, ada pula *C. sakazakii* yang berpotensi penting zat terlarut yang kompatibel termasuk prolin, betaine, dan ektoin, terakumulasi melalui transporter sekunder yang homolog dengan porter ProP di *E. coli*. Memang benar, meskipun *E. coli* hanya memiliki satu homolog ProP, terdapat banyak homolog ProP dalam genom *C. sakazakii*; suatu ciri yang dapat menjelaskan peningkatan osmotoleransi pathogen pada PIF dibandingkan dengan *E.coli*.



Gambar 8.1 Stabilisasi struktur enzim pada peningkatan osmolaritas.

Pengecualian preferensi zat terlarut yang kompatibel (lingkaran biru) dari permukaan protein membantu mempertahankan struktur enzim pada osmolaritas tinggi, sekaligus membantu meningkatkan volume sel (Sleator dan Hill).

Analisis ekspresi gen dari setiap homolog *prop* menunjukkan peningkatan tingkat ekspresi pada *C.sakazakii* selama peningkatan osmotik, yang menunjukkan bahwa setiap homolog merespon kondisi tekanan osmotik, setidaknya pada tingkat transkripsi. Namun, tingkat ekspresi bervariasi secara signifikan antara masing-masing homolog *prop* yang dianalisis, dengan *ProP* dikodekan oleh *taq* lokus gen *ESA_04214*, sebuah urutan yang homolog dengan transporter membran dalam *YhjE* pada *E.coli*, menunjukkan tingkat regulasi tertinggi saat mengalami stress hiperosmotik. Lebih lanjut, analisis fungsional mengungkapkan bahwa masing-masing dari 6 homolog *ProP* yang di analisis memberikan peningkatan osmotoleransi. Ketika diekspresikan secara heterologia terhadap inang *E.coli* yang sensitive secara osmotik (*E.coli* MKH13), meskipun pada tingkat yang berbeda menunjukkan bahwa masing-masing dari 7 protein mungkin disesuaikan dengan kondisi osmotik.

Virulensi *Sakazakii*

Walaupun fenotip osmotoleransi unik yang terkait dengan *C. sakazakii* kemungkinan membantu patogenisitas bakteri dengan menyediakan akses ke inang yang sangat rentan melalui PIF, ada faktor lain yang mempengaruhi virulensi *C. sakazakii*. Untuk menyebabkan infeksi sistemik dan beberapa manifestasi klinis yang lebih parah dari infeksi *Cronobacter*, seperti NEC, sepsis, atau meningitis, *C. sakazakii* harus menginfeksi sel-sel lapisan dalam usus secara langsung atau

melewati penghalang ini untuk mencapai aliran darah. Memang, *C. sakazakii* telah terbukti menginfeksi selaput lendir, epitel lambung dan usus, serta jaringan endotel.

Dengan demikian, gen yang mengkode *C. sakazakii* memiliki kemampuan untuk menempel dan menyerang sel-sel lapisan usus bagian dalam merupakan virulensi utama.

Melewati Penghalang Usus – Adhesi

Langkah pertama dalam invasi saluran cerna adalah menempelnya bakteri pada permukaan jaringan tersebut. Mempelajari invasi penghalang epitel internal *in situ* bukanlah hal yang sepele dan beberapa garis sel misalnya Caco-2 yang diisolasi dari jaringan usus telah ditetapkan sebagai model laboratorium. Studi pertama yang menyelidiki kepatuhan *C. sakazakii* pada garis sel epitel manusia Caco-2 melibatkan 50 strain *C. sakazakii* dari lingkungan berbeda. Dua puluh delapan isolat ini ditemukan menempel pada permukaan sel Caco-2. Lebih lanjut, penelitian ini menguraikan 3 pola adhesi dasar untuk *C. sakazakii*: adhesi difus, pembentukan kelompok lokal dan fenotip campuran. Meskipun kemampuan *C. sakazakii* untuk mematuhi model sel yang diuji tidak bergantung pada pembentukan fimbria bakteri (Hartmann *dkk*,2010).

Menyelidiki efisiensi kepatuhan mutan terpilih dari *strain C. sakazakii* ES5 ke sel Caco-2 dan menemukan bahwa tidak adanya flagela mengurangi kemampuan kepatuhan bakteri, menunjukkan bahwa flagela penting untuk proses ini. Yang lain menyelidiki kepatuhan isolasi klinis dari wabah di Perancis. ini adalah yang pertama *secara in vitro* penelitian yang menggunakan sampel klinis dengan informasi pasien terkait dan oleh karena itu dapat menghubungkan genotipe dengan gejala dan tingkat

keparahan infeksi. Manifestasi klinis yang terkait dengan genotipe ini adalah necrotising enterocolitis (NEC), bakteremia, sepsis, dan meningitis. Penelitian ini menemukan hubungan antara virulensi strain tersebut dan kemampuannya untuk melekat dan menyerang sel Caco-2.

Untuk lebih memahami interaksi pada permukaan sel yang mengarah pada invasi *C. sakazakii*, upaya signifikan telah dilakukan untuk mengidentifikasi reseptor inang untuk interaksi patogen-inang ini. Fibronektin, suatu glikoprotein yang merupakan bagian dari matriks ekstraseluler jaringan eukariotik, berperan dalam adhesi, pergerakan, pertumbuhan dan diferensiasi sel inang, dan merupakan salah satu target utama dalam proses adhesi beberapa organisme patogen. Penelitian mengidentifikasi pengikatan fibronektin sebagai langkah penting dalam perlekatan *C. sakazakii* pada sel saluran pencernaan. Penurunan kadar fibronektin telah terbukti mengganggu *C. sakazakii* keterikatan pada sel INT-407 - model sel usus embrionik *in vitro*. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh interaksi antara reseptor inang dan adhesin pada permukaan sel bakteri. Protein membran luar A (OmpA) *C. sakazakii* diidentifikasi sebagai protein pengikat fibronektin utama yang memainkan peran penting dalam kepatuhan patogen gastrointestinal ini pada inang neonatal dan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Namun karena tingginya keanekaragaman genus, tidak semua *Cronobacter spp.* memiliki kemampuan ini.

Melewati Penghalang Usus – Invasi

Pada banyak bakteri patogen, perlekatan pada jaringan inang diikuti dengan invasi ke jaringan, sehingga patogen dapat menembus garis pertahanan pertama ini. Meskipun invasi gastrointestinal umum terjadi pada bakteri patogen lain seperti *Salmonella typhimurium* (tingkat invasi relatif

60% dalam 60 menit), hanya tingkat invasi sedang yang diamati pada *C. sakazakii* (0,2% dalam 60 menit). Hal ini mirip dengan patogen gastrointestinal yang cukup invasif *Campylobacter jejuni* (0,1% – 0,4%). Mekanisme invasi pada *C. sakazakii* belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa faktor inang dan protein membran bakteri tampaknya terlibat dalam proses ini.

Di sisi inang, sambungan antar sel epitel usus berperan dalam mencegah molekul dan bakteri melewati sel epitel individu sehat. Oleh karena itu tidak mengherankan bahwa invasi oleh strain *C. sakazakii* ATCC 29544 meningkat pesat dengan terganggunya sambungan ketat, yang dapat disebabkan oleh lipopolisakarida (LPS) dari bakteri Gram-negatif. Selain itu, sambungan sel epitel dan flora mikroba usus neonatus belum sepenuhnya berkembang sehingga tidak efektif dalam mencegah invasi patogen seperti *C. sakazakii* memasuki aliran darah. Jika digabungkan dengan tingginya tingkat LPS yang ditemukan pada PIF, dan kontaminasi PIF dengan *C. sakazakii*, hal ini dapat memberikan mekanisme yang mendasari tingkat kejadian NEC sepuluh kali lipat lebih tinggi yang diamati pada bayi yang diberi PIF dibandingkan dengan bayi yang diberi ASI.

Faktor Virulensi Diluar Invasi – Racun, Penghindaran Kekebalan dan Toksisitas Kekebalan

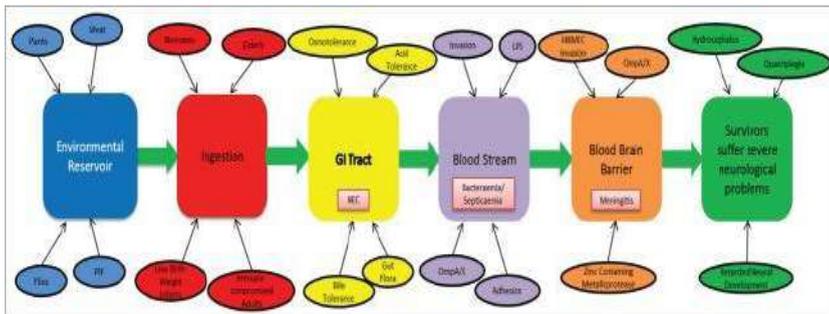
Faktor virulensi yang diduga pertama kali diidentifikasi pada *Cronobacter* adalah enterotoksin yang diproduksi oleh 4 dari 18 isolat yang diteliti oleh Pagotto dkk. Pemurnian dan karakterisasi mengidentifikasi protein 66kDa yang paling stabil pada pH 6. Kemampuan toksin untuk bertahan pada suhu tinggi (90°C selama 30 menit), ditambah dengan toksisitas sel yang kuat (LD50=56pg), mewakili faktor virulensi yang signifikan untuk patogen bawaan makanan ini. Namun, sampai saat ini masih

kurangnya informasi mengenai produksi enterotoksin oleh *C. sakazakii* dan perannya dalam patogenesis karena faktor-faktor lain telah dipelajari secara lebih rinci.

Kemampuan beberapa strain *C. sakazakii* untuk menghindari respon imun bawaan dengan bertahan hidup dan bahkan bereplikasi di makrofag, merupakan faktor virulensi penting lainnya. Meskipun kelangsungan hidup organisme ini dalam makrofag sangat bervariasi antar strain, keberadaan gen *tanahdiduga*, yang mengkode superoksida dismutase, diyakini membantu kelangsungan hidup dalam fagosom, di mana bakteri tersebut mengalami kondisi asam dan aktivitas makrofag oksidase. Lebih lanjut, *C. sakazakii* ditemukan bertahan di makrofag hingga 48 jam, menunjukkan bahwa organisme ini mampu bertahan hidup di lingkungan ekstrem, strategi bertahan hidup dari stres yang mungkin dibantu oleh akumulasi zat terlarut yang kompatibel. Baru-baru ini telah dibuktikan bahwa flagela strain *C. sakazakii* ST1 dan ST4 merangsang aktivasi sitokin pro dan anti-inflamasi pada monosit manusia, seperti TNF, IL8 dan IL10, dan respons ini bergantung pada pengenalan TLR5. Peran sitokin ini dalam patogenisitas *C. sakazakii* masih belum jelas sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Meskipun genom *C. sakazakii* mengkode beberapa faktor virulensi, inang juga berkontribusi terhadap patogenisitasnya melalui toksisitas sel yang berhubungan dengan kekebalan. Karakterisasi OmpA menunjukkan bahwa gangguan pada epitel memicu pelepasan berbagai kemokin pro dan antiinflamasi, sitokin seperti transforming growth factor β (TGF- β) dan Nitric Oxide (NO). TGF- β sangat penting untuk fungsi kekebalan tubuh yang baik, seperti pertumbuhan, perbaikan dan perkembangan, dan diproduksi dalam jumlah tinggi oleh sel dendritik yang menyebabkan gangguan persimpangan

ketat dan kematian sel dengan adanya patogen. Nitric Oxide telah dikaitkan dengan NEC sebagai akibat dari kegagalan penghalang usus, yang disebabkan oleh konsentrasi NO yang tinggi yang memicu apoptosis atau nekrosis sel.



Gambar 8.2 Representasi skematis dari berbagai tahapan dan organ/jaringan yang terlibat dalam infeksi *C.sakzakii*.

Tahap-tahap yang berbeda diwakili oleh kotak berwarna, dengan faktor-faktor penting dan konsekuensi yang terkait dengan tahap-tahap ini ditunjukkan. Manifestasi klinis utama (misalnya, NEC) terkait dengan infeksi *C.sakzakii* pada berbagai organ/jaringan ditampilkan.

Kemajuan yang dicapai dalam penelitian virulensi *C. sakazakii* dan kelangsungan hidup stres osmotik sebagian besar dibantu oleh analisis urutan genom. Hingga saat ini tersedia 16 rancangan genom *C. sakazakii*, namun hanya 4 di antaranya yang merupakan rangkaian kromosom tanpa celah. Tentu saja penting untuk dicatat bahwa peningkatan jumlah seluruh rangkaian genom yang tersedia akan sangat bermanfaat bagi penelitian *C. sakazakii* secara umum, dan khususnya akan memfasilitasi analisis komparatif dari strain yang berkerabat dekat. Revisi taksonomi *Cronobacter* sebelumnya didasarkan pada hibridisasi DNA, analisis urutan rDNA 16s, dan biotipe. Namun seiring dengan semakin banyaknya ketersediaan *C. sakazakii* urutan genom, MLST adalah metode pengetikan

yang paling disukai hingga saat ini karena resolusinya yang lebih tinggi dan signifikansi klinis yang menjanjikan. Data MLST menunjukkan tipe urutan *C. sakazakii* (ST) 4 adalah tipe urutan yang paling sering terlibat dalam kasus meningitis neonatal. Memang benar, 75% isolat ST4 berkorelasi dengan kasus meningitis selama periode 50 tahun dalam sebuah penelitian yang mencakup 6 negara. Oleh karena itu, peningkatan ketersediaan informasi sekuens genom akan bermanfaat bagi masa depan penelitian *C. sakazakii* dan tidak diragukan lagi akan membantu mengarahkan penelitian di masa depan menuju tipe sekuens yang paling patogen.

Meskipun studi analisis sekuens meningkatkan pengetahuan kita tentang virulensi dan osmotoleransi *C. sakazakii*, informasi “lab basah” yang tersedia tentang osmotoleransi *C. sakazakii* masih sangat terbatas. Mekanisme kelangsungan hidup stres osmotik *C. sakazakii* mewakili strategi kelangsungan hidup yang mendasar; memungkinkan patogen untuk bertahan hidup di lingkungan dengan kadar air rendah seperti PIF, sehingga peningkatan pengetahuan tentang mekanisme ini akan berdampak signifikan pada pembuatan PIF dan produk makanan kering lainnya. Selanjutnya, identifikasi sistem serapan dan sintesis zat terlarut yang kompatibel yang digunakan oleh *C. sakazakii* patogenstrain dapat mengidentifikasi sifat-sifat unik pada isolat patogen, misalnya ST4, sehingga analisis penghambatan yang ditargetkan dapat dilakukan. Pemahaman yang lebih baik tentang struktur pengangkut zat terlarut yang kompatibel dapat memberikan wawasan berharga untuk pengembangan tindakan pengendalian menggunakan penelitian molekul kecil (dikenal sebagai teknologi penyelundupan), atau interaksi protein-protein yang meniru interaksi zat terlarut yang kompatibel dengan pengangkut tetapi tidak memfasilitasi proses tersebut.

penyerapan zat terlarut yang kompatibel dan karena itu tidak memiliki efek osmoprotektif. Tindakan pengendalian tersebut dapat secara signifikan mengurangi atau mencegah kelangsungan hidup *C. sakazakii* di lingkungan dengan suhu air rendah dan oleh karena itu akan secara signifikan meningkatkan keamanan makanan kering seperti PIF.

Daftar Pustaka

- FAO, WHO 2004. Lokakarya Enterobacter sakazakii dan mikroorganisme lain dalam susu formula bubuk, Jenewa, 2-5 Februari 2004. <http://www.who.int/foodsafety/micro/jemra/meetings/feb2004/en/index.html>
- FAO, WHO 2006. Pertemuan pakar Enterobacter sakazakii dan Salmonella dalam susu formula bubuk, Roma, 16-20 Januari 2006. <http://www.who.int/foodsafety/micro/jemra/meetings/jan2006/en/index.html>
- FAO, WHO 2008. Enterobacter sakazakii (Cronobacter spp.) dalam formula tindak lanjut berbentuk bubuk. Seri Penilaian Risiko Mikrobiologi no. 15. http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/mra_followup/en/
- Hartmann I, Carranza P, Lehner A, Stephan R, Eberl L, Riedel K. (2010) Gen yang terlibat dalam pembentukan biofilm cronobacter sakazakii. *Mikrobiol Lingkungan Aplikasi* 2010; 76 :2251-61; PMID: 20118366; <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.0093009>
- Iversen C, Lehner A, Mullane N, Bidlas E, Cleenwerck I, Marugg J, Fanning S, Stephan R, Joosten H. (2007). Taksonomi Enterobacter sakazakii: cadangan genus baru Cronobacter gen. November dan deskripsi siser Cronobacter sakazakii. November Cronobacter sakazakii subsp. sakazakii, siser. November, Cronobacter sakazakii subsp. malonaticus subsp. November, Cronobacter turicensis sp. November, Cronobacter muytjensii sp. November, Cronobacter dublinensis sp. November dan genom spesies Cronobacter 1. *BMC Evol Biol* 2007; 7 :64; PMID: 17439656; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2148-7>
- Iversen C, Waddington M, On SLW, Forsythe S. (2004). Identifikasi dan Filogeni Enterobacter sakazakii relatif terhadap Spesies Enterobacter dan Citrobacter. *J Clin Mikrobiol* 2004; 42 :5368-70; PMID:15528745; <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.11.5368-5370>

- Joseph S, Forsythe S. (2012). Wawasan tentang bakteri patogen Cronobacter spp yang muncul, dihasilkan oleh pengetikan dan analisis urutan multilokus . *MikrobiolDepan* 2012; 3 :3; PMID:22279445; <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb>.
- Kim KP, Klumpp J, Loessner MJ. (2007). Bakteriofag Enterobacter sakazakii dapat mencegah pertumbuhan bakteri pada susu formula bayi yang dilarutkan . *Mikrobiol Makanan Int J* 2007; 115 :195-203; PMID:17196280; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.029>
- MC Perawan, dkk. 1998. Pengetikan urutan multilokus: pendekatan portabel untuk identifikasi klon dalam populasi mikroorganisme patogen. *Proses. Natal. Akademik. Sains. USA* **95** :3140–3145
- Miranda CD, Kehrenberg C, Ulep C, Schwarz S, Roberts MC. (2003). Keanekaragaman gen resistensi tetrasiklin pada bakteri dari peternakan salmon Chili. *Agan Antimikroba Bab* 2003; 47 :883-8; PMID:12604516; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.3.883-888>.
- Pagotto FJ, Nazarowec-White M, Bidawid S, Farber JM. (2003). Enterobacter sakazakii: infektivitas dan produksi enterotoksin *in vitro* dan *in vivo* . *J.Makanan. Prot.* **66** :370–375
- Petani JJ, III, Asbury MA, Hickman FW, Brenner DJ. (1980). Kelompok Studi Enterobacteriaceae *Enterobacter sakazakii*: spesies baru" *Enterobacteriaceae* " yang diisolasi dari spesimen klinis . *Bakteriol Sistem Int J* 1980; 30 :569-84; <http://dx.doi.org/10.1099/00207713-30-3-569>
- Sleator RD, Hill C.(2002). Osmoadaptasi bakteri: peran osmolit dalam stres dan virulensi bakteri . *Mikrobiol FEMS Rev* 2002; 26:49-71; PMID:12007642; <http://dx.doi.org/10.1111/j.15746976.2002.tb00598.x>
- Trollmo C, Andre L, Blomberg A, Adler L. (1988). Tumpang tindih fisiologis antara osmotoleransi dan termotoleransi di *Saccharomyces cerevisiae*. *Mikrobiol FEMS Lett* 1988; 56 :321-5; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.1988.tb03200.x>.

Profil Penulis



Ayu Brenda Sumariangen, S.Farm

Ayu Brenda Sumariangen, lahir di Borgo pada tanggal 10 April 1992. Menyelesaikan Pendidikan Diploma III di STIKES Muhammadiyah Manado tahun 2012, Pendidikan S1 Farmasi pada tahun 2019 di Universitas Kristen Indonesia Tomohon (UKIT). Program Profesi Apoteker di Institut Sains dan Teknologi Nasional Jakarta pada tahun 2022 dan sekarang sedang menempuh program Magister Farmasi di Universitas Mega Rezky Makasar. Sejak lulus Diploma III pada tahun 2012 sampai sekarang, penulis bekerja di STIKES Muhammadiyah Manado yang sekarang telah berubah menjadi Universitas Muhammadiyah Manado.

Email Penulis: ayubrenda7@gmail.com

PROTEUS VULGARIS

Iis Kurniati, S.Pd., M.Kes
Poltekkes Kemenkes Bandung

Pendahuluan

Proteus ditemukan dimana-mana antara lain: feses manusia dan hewan, air kotor atau comberan, riool, tanah, sampah, embun. Pergerakan sangat aktif ini terlihat pertumbuhannya pada media padat seperti Agar Nutrien dan Agar Darah yang disebut dengan istilah *swarming*. Artinya menyebar seperti gelembung air disekeliling lemparan batu. Sifat *swarming* ini dapat dicegah dengan cara: menambahkan kloroform, alkohol, garam empedu kedalam atau dipermukaan media padat dan meninggikan konsentrasi Agar dalam media misalnya menjadi 2-3%.

Proteus dibedakan berdasarkan pada daya fermentasi terhadap gula manitol, maltosa, sitrat, dan hidrolisis indol, misalnya *Proteus vulgaris* dan *Proteus mirabilis* mempunyai ciri khas:

1. Tidak memfermentasi laktosa
2. Membentuk koloni pucat pada Agar *Mac Conkey*
3. Motil cenderung berenang/*swarming* pada Agar Nutrien atau Agar Darah
4. Penyebab penting infeksi tractus urinarius, pielonefritis, dan radang infeksi luka abdominal.

Klasifikasi dan Morfologi

Proteus mirip coliform, bentuk batang agak polimorf, berflagel peritrik sehingga bergerak sangat aktif dan Gram negatif. Proteus, yang dideskripsikan untuk pertama kalinya oleh Hauser pada tahun 1885 termasuk ke dalam golongan Enterobacteria, family Proteae (Janda dan Abbot, 2006). Proteus dikenal sebagai patogen oportunistik, karena bakteri ini berada pada kondisi yang menguntungkan dapat menyebabkan berbagai infeksi termasuk infeksi saluran kemih (ISK), infeksi luka, meningitis pada neonatus dan artritis reumatoid. Infeksi *Proteus sp.* disertai dengan pembentukan batu pada kandung kemih yang mengandung kristal putih magnesium, ammonium, fosfat dan karbonat. Virulensi batang Proteus telah dikaitkan dengan beberapa faktor termasuk fimbriae, flagela, enzim (urease menghidrolisis urea menjadi CO₂ dan NH₃, protease mendegradasi antibodi protein pada sistem jaringan), sistem akuisisi besi dan racun seperti hemolisin, aglutinin toksin Proteus (Pta), dan juga endotoksin lipopolisakarida (LPS) yang akan membentuk biofilm, khususnya pada permukaan kateter urin yang dapat menyebabkan infeksi serius pada pasien ISK.

Proteus mempunyai sifat dapat menguraikan urea (urease positif) oleh karena itu dibedakan dengan enterobacteria lainnya terbagi menjadi 4 tipe:

1. *Proteus Vulgaris*
2. *Proteus Mirabilis*
3. *Proteus Morganii*
4. *Proteus Rettgeri*

Tabel 9.1 Karakteristik biokimia genus *Proteus* (Kurniati, 2018)

Test	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. rettgeri</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. morganii</i>
Semi solid	+	+	+	+
Glukosa	+g	+g	+g	+g
Laktosa	-	-	-	-
Manitol	-	-	-	-
Maltosa	+	-	-	-
Sakarosa	+/-	+/-	+/-	-
Indol	-	+	+	+
TSIA	M/K H ₂ S ++	M/K H ₂ S-	M/K H ₂ S++	M/K H ₂ S-
Urea	+	+/-	+	+
MR	+	+	+	+
VP	+/-	-	-	-
Simon citrat	+/-	+	+/-	-

Taksonomi *Proteus vulgaris* (Japari, 2020).

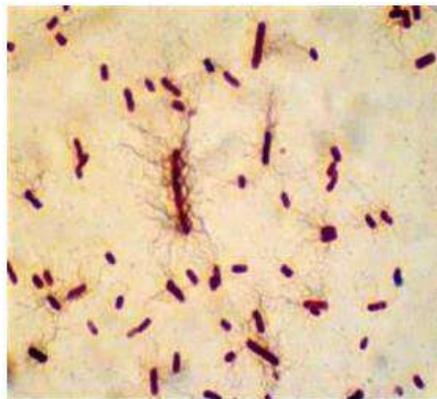
Kingdom : Bacteria
 Phylum : Proteobacteria
 Class : Gamma Probacteria
 Ordo : Enterobacteriales
 Family : Enterobacteriaceae
 Genus : *Proteus*
 Spesies : *Proteus vulgaris*

Morfologi *Proteus Vulgaris*

Proteus vulgaris adalah Gram-negatif, motil, dan berbentuk batang, termasuk dalam famili Enterobacteriaceae. Dia adalah patogen oportunistis yang dapat ditemukan di tanah, air, dan kotoran. *P. vulgaris* dikenal sebagai penyebab infeksi luka dan saluran kemih (Girlich, et, al. 2020). *P. vulgaris* dan *P. mirabilis* merupakan flora normal saluran pencernaan mamalia

dan tersebar luas di lingkungan (Belas et al., 2006). *Proteus vulgaris* juga telah diisolasi sebagai salah satu bakteri yang berpotensi patogen dalam bentuk kultur murni dari persendian yang diperiksa untuk kasus radang sendi pada unggas (Dadheech, 2015).

P. vulgaris merupakan bakteri anaerob fakultatif, dapat menggunakan nitrat sehingga dalam tes nitrat positif. Gerak positif, terlihat dalam tes motilitas pada media semi solid seperti kabut putih diluar tusukan dan permukaan bawah media. Pada media *Triple Sugar Iron Agar* (TSIA) terlihat endapan hitam jika bakteri menghasilkan hidrogen sulfida dari natrium tiosulfat, maka besi amonium sulfat, indikator besi dapat bergabung dengan hidrogen sulfida untuk menghasilkan endapan hitam dalam agar. Media Indol berisi triptofan. Triptofan dihidrolisis oleh triptofanase yang dihasilkan oleh bakteri menjadi indol, piruvat, dan amonia. Setelah inokulasi dan inkubasi, ditambahkan reagen Kovac 2-3 tetes ke dalam tabung reaksi uji. Lapisan cairan merah keunguan tampak jelas di permukaan media, menunjukkan hasil positif (Lucci,2014).



Gambar 9.1 *Proteus vulgaris* yang berflagel
(Janda dan Abbot, 2006)

Gejala

Proteus vulgaris memiliki gejala jika seseorang terpapar bakteri tersebut yaitu demam, detak jantung cepat, kesulitan bernapas, kebingungan mental. Infeksi dari bakteri ini menyebabkan luka yang nyeri, bengkak, kemerahan, demam, nanah dengan bau busuk (Girlich, et, al., 2020).

Habitat

Proteus vulgaris terdapat di semua limbah yang merupakan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri dan sumber kontaminasi. Bakteri ini lebih rentan dan dapat menyebabkan infeksi nosokomial yaitu infeksi yang terjadi di rumah sakit, berasal dari pasien, perawat, instrumen atau tenaga medis lainnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *P. vulgaris* bertahan selama 1 - 2 hari. Untuk mengurangi risiko penularan patogen nosokomial dari benda mati (tempat tidur pasien, instrumen bedah, alat makan) ke pasien yang rentan, sangat dianjurkan disinfeksi di daerah permukaan perawatan pasien (Drzewiecka, 2015).

Patogenesis

Proteus vulgaris sering ditemukan pada bahan pemeriksaan dari suatu radang, pada feses orang sehat juga seringkali ditemukan bersama dengan *Shigella* dalam feses seorang yang baru sembuh dari infeksi *Shigella* dan *Coccus pyogenic* (*Staphylococcus* dan *Streptococcus*) dalam otitis media kronis serta infeksi sekunder pada luka borok dan dequibitis.

Infeksi oleh *Proteus* ini bisa terjadi secara endogen (dari dalam tubuh/saluran cerna) maupun eksogen (berasal dari luar tubuh seperti instrumen). *Proteus* menghasilkan enzim urease yang beraktivitas membantu memperhebat kerusakan pada infeksi saluran kemih dengan cara

menghidrolisis urea pada urin membentuk amonia sehingga timbul suasana alkali/basa mengakibatkan infeksi pada ginjal dengan pembentukan batu ginjal dari endapan fosfat.

Proteus adalah bakteri Gram negatif batang fakultatif anaerob motilitas aktif (swarming) dan berkemampuan untuk memanjang dan mengeluarkan polisakarida yang memungkinkannya menempel dan bergerak disepanjang permukaan seperti kateter saluran infus dan peralatan medis lainnya. Sistem pertahanan inang menentukan infeksi yang diakibatkannya, *Proteus* mempunyai membrane luar ekstra sitoplasma seperti Gram negatif batang lainnya yang mengandung lipoprotein, polisakarida, lipopolisakarida, dan lapisan ganda lipid. Berbagai komponen ini berinteraksi dengan inang dan mekanisme pertahanan inang untuk menentukan virulensi bakteri. *Proteus* juga menghasilkan endotoksin dan melepaskannya ketika masuk aliran darah, sehingga memicu respons inflamasi tambahan pada tubuh, pada akhirnya dapat menyebabkan sepsis atau sindrom respons inflamasi sistemik, suatu kondisi parah dengan angka kematian sebesar 20-50% (Jamil, et al., 2023).

Proteus vulgaris adalah spesies umum *Proteus* yang terkait dengan infeksi pada manusia. Salah satu faktor yang dapat diidentifikasi adalah bakteri memiliki fimbriae. Bahan kimia khusus pada ujung pili memungkinkan bakteri menempel pada tempat yang dipilih. Karena kehadiran flagela peritrik, bakteri ini sangat motil. Infeksi yang paling umum disebabkan oleh *P. vulgaris* adalah infeksi saluran kemih dan infeksi luka. *P. vulgaris* berlimpah dalam memproduksi urease. Urease membagi urea menjadi Karbon dioksida dan amonia. Amonia akan menyebabkan urin menjadi sangat basa dan dapat menyebabkan pembentukan batu ginjal. Beberapa gejala

infeksi *P. vulgaris* termasuk nyeri pinggang, hematuria, dan urin alkali yang persisten (Drzewiecka, 2015).

Sebuah penelitian dilakukan untuk menilai virulensi *P. vulgaris* dan *P. mirabilis* pada anak unggas yang terinfeksi *P. vulgaris* berpotensi menyebabkan infeksi septikemik fatal pada telur dan sejumlah besar anak unggas. Sehingga *P. vulgaris* dapat menyebabkan kerugian ekonomi karena produksi telur menurun. *P. vulgaris* sering dilaporkan bertanggung jawab atas infeksi saluran kemih pada manusia (Winsor et.al, 1981).

Proteus dan Reaksi Weill Felix

Proteus vulgaris dan *Proteus mirabilis* mempunyai kesamaan spesifitas antigen dengan *Rickettsia prowazeki* dan *Rickettsia mooseri* penyebab *scrub typhus*, *spotted fever*. *Rickettsia* merupakan bakteri yang berukuran lebih kecil tetapi lebih besar dari virus (250-300 nm), hidup hanya pada sel hidup mirip virus, biasanya ditanam pada telur berembrio secara intra yolk sac. Seseorang yang menderita *scrub typhus/spotted fever* (mirip tipus yang disebabkan oleh *Salmonella sp*), apabila serumnya direaksikan dengan antigen *Rickettsia* maka akan beraglutinasi melalui reaksi komplemen fiksasi tes (CFT). Reaksi tersebut ditemukan oleh Weill dan Felix.

Proteus merupakan bakteri yang mudah tumbuh dan dibiak pada medium sederhana dibandingkan dengan *Rickettsia*, maka dari itu dibuatlah antigen *proteus* ini untuk mendeteksi antibodi pada serum darah penderita *scrub typhus/spotted fever*.

Untuk mendeteksi antibodi pada serum darah penderita *typhoid fever* yang disebabkan oleh *Salmonella sp* digunakan antigen widal. Oleh karena ada kemiripan gambaran klinis kedua infeksi tersebut maka sering digunakan reaksi widal dan Weill Felix, yang membentuk

aglutinin tipe IgM, termolabil pada 56°C dan terbentuk secara cepat. Pada kasus yang benar-benar positif akan menunjukkan kenaikan titer yang jelas.

Diagnosis Bakteriologis

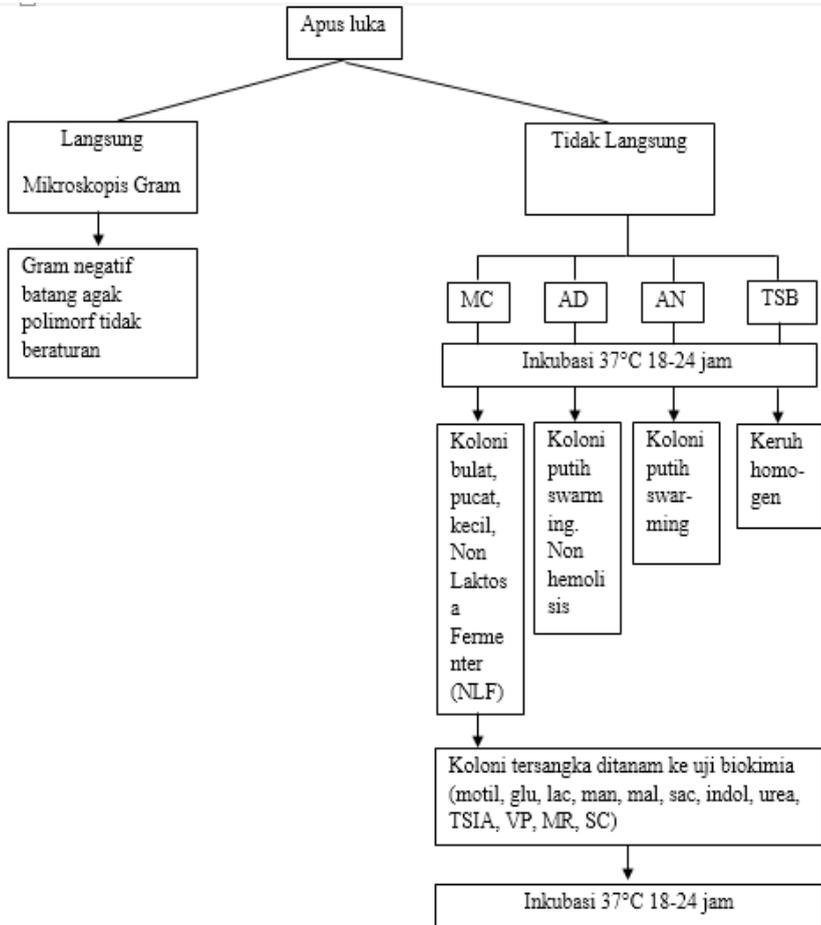
Diagnosis *Proteus vulgaris* ditegakkan melalui sifat-sifat:

1. Bentuk batang Gram negatif
2. Tumbuh swarming pada agar darah/agar nutrient
3. Tumbuh koloni kecil jernih/pucat, non laktosa fermenter pada agar *Mac Conkey*
4. Uji biokimia urease positif, glukosa positif, H₂S positif, semi solid positif
5. Uji serologi tes Weill Felix ada kenaikan titer yang jelas.

Pengawasan/Pengobatan Medis

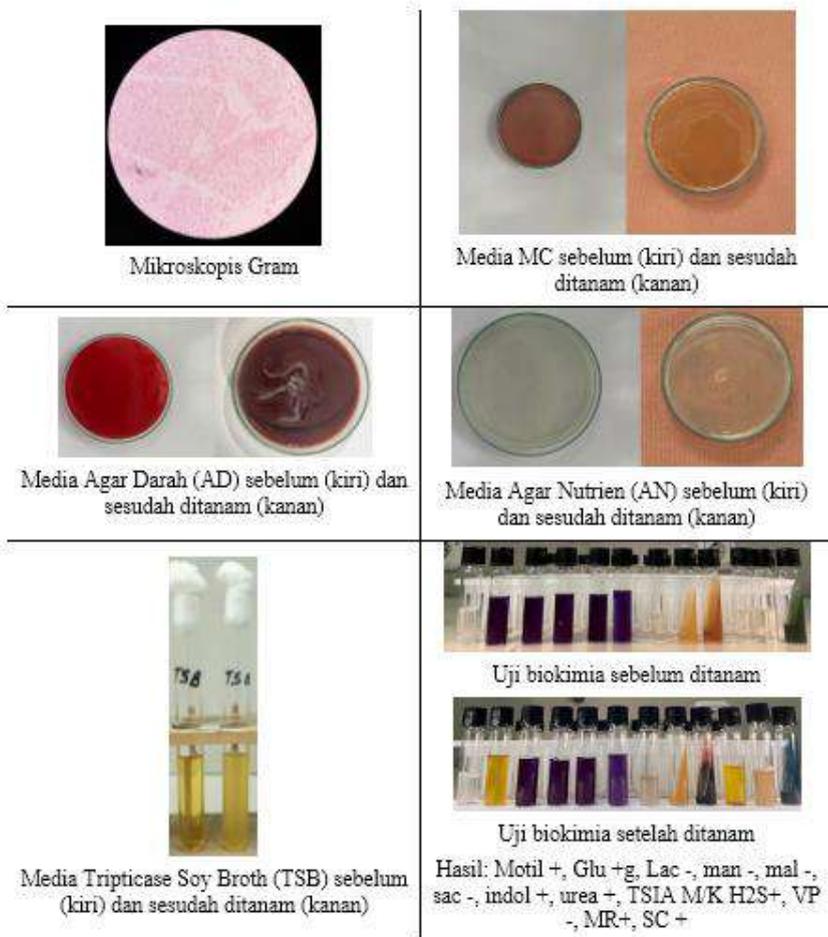
Bagi pasien yang telah terinfeksi perlu dilakukan pengawasan lebih lanjut, yaitu dengan memantau gejala dari dampak infeksi *Proteus* dalam tubuh pasien, juga memantau melalui kultur dari urin, apus luka, dan kultur darah. Hingga saat ini belum ada obat untuk mencegah infeksi *Proteus vulgaris* ini, dan tidak ada juga vaksin. Pengobatan dari pasien yang terinfeksi dari *Proteus vulgaris* secara alami resisten terhadap polimiksin (colistin), nitrofurantoin, tigecycline dan tetrasiklin. *Proteus vulgaris* sensitif terhadap antibiotik seperti ampicilin dan ciprofloxacin. Jika terkena/terdapat cemaran bakteri ini disuatu laboratorium dan tempat lainnya dapat didisinfeksi menggunakan by clean 10% dan etanol 70%. Bakteri ini juga dapat diinaktivasi dengan autoklaf 121°C selama 15 menit (Girlich, et, al., 2020).

Contoh Skema Pemeriksaan *Proteus vulgaris*



Gambar 9.1 Skema Pemeriksaan *Proteus vulgaris* dari Apus Luka

Hasil Pengamatan *Proteus vulgaris*



Gambar 9.3 Hasil Pengamatan Isolasi & Identifikasi *Proteus vulgaris*

Daftar Pustaka

- Belas, R., Manos, J., Suvanasuthi, R. 2004. *Proteus Mirabilis* Zapa Metalloprotease Degrades A Broad Spectrum Of Substrates, Including Antimicrobial Peptides. *Infect. Immun*, 72: 5159–5167.
- D. Girlich, et. al. Genetics of Acquired Antibiotic Resistance Genes in *Proteus* spp. *Front. Microbiol.* 21 Feb 2020.
- Dadheech, T, Reena V., Vijaylatha R. 2015. Antimicrobial Susceptibility Of *Proteus Vulgaris* Isolated From Sick Layer Chickens Infected With Arthritis In Ajmer Region Of Rajasthan. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4(6): 1288-1294.
- Drzewiecka, D. 2015. Significance and Roles of *Proteus* Spp. Bacteria in Natural Environments. *Microbiology Ecol Journal*, 72(3): 741-758.
- Gaastra, W., Van ORAA., Pieters EWJ., Bergmans HEN., Van DL., Agnes A., Ter HHM. 1996. Isolation And Characterization Of Dog Uropathogenic *Proteus Mirabilis* Strains. *Vet Microbiol*, 48(1): 57–71.
- Janda, J.M., Abbot S.L. 2006. *The Enterobacteriaceae*. *Asm Press*, 2: 233– 259
- Japari, H. T. A. (2020). Identifikasi Bakteri *Proteus Vulgaris* Pada Telur Itik Yang Dijual Di Pasar Tradisional Kota Makassar. (Skripsi Sarjana, Universitas Hasanuddin). http://repository.unhas.ac.id/1421/2/O11114503_skripsi%201-2.pdf
- Lucci, JA. 2014. Determinative Bacteriology Of *Proteus Vulgaris*. *Research gate Journal*, 9: 491-511.
- Mads, Fifendi 2017, *Mikrobiologi Depok*. PT Balebat Dedikasi Prima Animatus Sa'diyah, Fransensina SL, Anita dkk, 2021. *Dasar-Dasar Mikrobiologi dan Penerapannya*. Bandung Penerbit Widina Bhakti Persada Padam.

- Rozalski, A., Agnieszka T., Magdalena M., Iwona K., Agnieszka M., Kinga O., Dominika D., Agnieszka Z., Agata P., Małgorzata S., Paweł S. *Proteus Sp.* – An Opportunistic Bacterial Pathogen – Classification, Swarming Growth, Clinical Significance And Virulence Factor. *Folia Biologica Et Oecologica Journal*, 8: 1–17.
- Winsor, DK., Bloebaum AP., Mathewson JJ. 1981. Gram-Negative, Aerobic, Enteric Pathogens Among Intestinal Microflora Of Wild Turkey Vultures (*Cathartes Aura*) In West Central Texas. *Appl Environ Microbiol*, 42(6):1123–1124.
- Rodia T, Jamil, Lisa A Faris, Jessica Snowden. 2023 *Proteus mirabilis. Infection. USA Statpearls Publishing LLC.*
- Rian KJ, Ray CG, ed 2004, Sherris Medical Microbiology MC Grow Hills, ISBN 08385-29-9.
- Syahrul Rohman A. Chaatim A. Subandrio A. Santoso, Harun, Bela B, dkk 2010 *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*, Jakarta, Bina Rupa Aksara.

Profil Penulis



Iis Kurniati, S.Pd., M.Kes

Lahir di Bandung pada tanggal 20 Februari 1960. Saat ini penulis tinggal di Sukajadi Bandung Jawa Barat. Pendidikan tinggi ditempuh mulai dari S-1 di Fakultas Ilmu Keguruan dan Pendidikan Universitas Pasundan Prodi Pendidikan Biologi (lulus 1999), pascasarjana di Universitas Padjajaran (UNPAD) Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Bidang Kajian Utama Mikrobiologi (lulus 2007), dan meraih gelar Magister Kesehatan (M.Kes). Aktivitas penulis saat ini mengajar pada jenjang Diploma III dan sarjana di beberapa Institusi Pendidikan dan tercatat sebagai Aparatur Sipil Negara di Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Bandung Program Studi Teknologi Laboratorium Medis dan saat ini menjabat sebagai Tim penilai LKD nasional.

Email Penulis: kurniaisti@yahoo.co.id

HELICOBACTER PYLORI

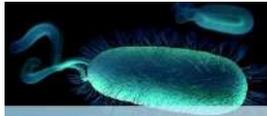
apt. Yuliawati, M.Farm
Universitas Jambi

Morfologi

Saat mendengarkan kata *helicobacter pylori*, hal apa yang terbayang di benakmu? Ada kata helic, bacter dan pylori. Tiga kata kunci tersebut setidaknya menjelaskan bahwa bacter itu adalah bakteri, helic adalah nama lain dari bentuk spiral dan pylori adalah pylorus lambung. Singkatnya, itu adalah bakteri berbentuk helix pada pylorus lambung.

Ternyata, bentuk spiral bukanlah hal yang mutlak. Setelah melalui berbagai adaptasi (penyesuaian diri terhadap lingkungan), bakteri ini mampu bertransformasi menjadi bentuk batang, filament dan kokoid sebagai upaya untuk bertahan hidup. Tak hanya itu, bakteri ini bukan hanya di pylorus lambung, tapi juga berada di tempat lain walaupun memang sebagian besar berada di lambung.

Berikut adalah gambaran mikroskopis dari herlicobacter pylori (gambar 10.1)



Gambar 10.1 Helicobacter pylori
Sumber :<https://pbpegi.com/language/id/infeksi-helicobacter-pylori/>

Bakteri *helicobacter pylori* merupakan bakteri gram negatif yang memiliki dinding sel yang dilapisi peptidoglikan yang tipis. Bakteri ini sebagian besar ditemukan pada bagian pylorus lambung. Bagian pylorus adalah bagian bawah (akhir) lambung yang berhubungan langsung dengan usus halus. *Helicobacter pylori* biasanya menginfeksi pada masa kanak-kanak dan menetap seumur hidup tanpa menimbulkan gejala. Dalam kasus kecil, infeksi ini menyebabkan penyakit tukak lambung atau duodenum, atau kanker lambung (Robinson et al., 2017).

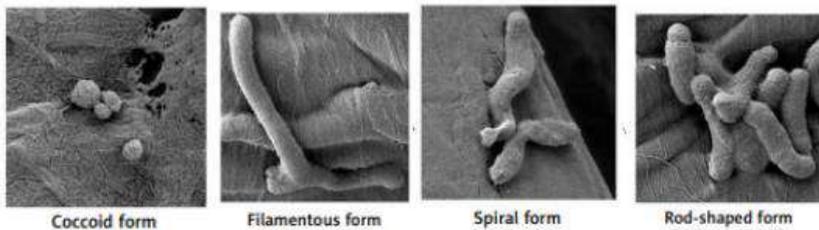
Bakteri *helicobacter pylori* memiliki morfologi sebagai berikut:

1. Lebar 0,5-1 μm
2. Panjang 2-4 μm
3. Memiliki heliks (spiral) atau bentuk seperti huruf S yang pendek (Öztekin et al., 2021)
4. Mikroaeropilik yang membutuhkan oksigen rendah
5. Tumbuh baik dalam suasana lingkungan yang mengandung O_2 (oksigen) 5%; CO_2 5 – 10% pada temperatur 37°C selama 16 – 19 hari dalam media agar basa dengan kandungan 7% eritrosit kuda dan dengan pH 6,7 – 8 serta tahan beberapa saat dalam suasana sitotoksin seperti ph 1,5
6. Sitoplasmanya mengandung bahan-bahan nukleoid dan ribosom
7. Genom berukuran sekitar 1,6- 1,73 Mb yang mengandung strain tipe 1 dan tipe 2
8. Strain tipe 1 memiliki *cagA* (cytotoxin associated gene A) dan *vacA* (vacuolating cytotoxin gene A) yang positif dimana lebih berperan pada timbulnya ulkus peptikum, radang dan kerusakan jaringan dibandingkan dengan strain tipe 2

9. Strain tipe 2 memiliki *cagA* negatif dan *vacA* in-aktif (Sembiring & Sitorus, 2016).

Transformasi Bentuk *Helicobacter pylori*

Walaupun sebagian besar berbentuk seperti huruf S, namun bakteri tersebut dapat bertransformasi menjadi bentuk batang melengkung/lurus (rod shaped form), bentuk berserabut (filamentous), dan bentuk kokoid. Perubahan ini dipengaruhi oleh transportasi dan respirasi nutrien, motilitas, kemampuan membentuk agregat/biofilm, serta ketahanan terhadap faktor lingkungan yang merugikan. Perubahan ini disebabkan adanya penataan ulang peptidoglikan dan sitoskeleton yang mempengaruhi morfologi dan kemampuan bertahan hidupnya.

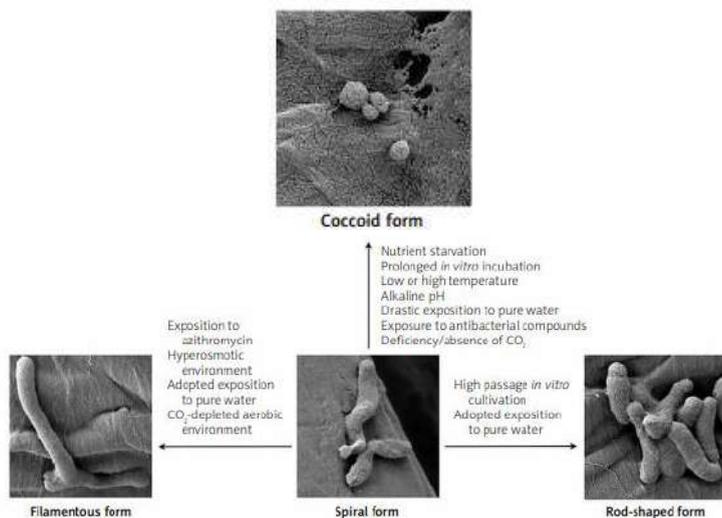


Gambar 10.2. Berbagai bentuk *Helicobacter pylori*
Sumber: modifikasi dari (Krzyzek & Gościniak, 2018).

Transformasi *H. pylori* dari bentuk spiral menjadi kokoid adalah suatu bentuk adaptasi pada kondisi ekstrim yaitu kekurangan nutrisi, inkubasi *in vitro* yang berkepanjangan, suhu rendah atau tinggi, inkubasi pada pH basa, perubahan drastis lingkungan kultur dari media kaya nutrisi menjadi murni air, inkubasi dalam kekurangan/ketidakhadiran CO₂ dan paparan senyawa antimikroba, misalnya antibiotik, penghambat pompa proton (PPI) dan senyawa hasil sekresi bakteri genus *Lactobacillus* dan *Streptococcus* (Krzyzek & Gościniak, 2018).

Bentuk lainnya yaitu berbentuk batang yaitu karena menunjukkan peningkatan kemampuan kultivasi di air setelah adaptasi. Hilangnya bentuk spiral secara permanen telah diamati, tetapi tidak ada transisi ke bentuk coccoid yang terjadi. Tingkat ekspresi gen yang terlibat dalam perakitan peptidoglikan *H. pylori* 26695 telah menunjukkan perubahan signifikan antara strain yang beradaptasi dan tidak beradaptasi (Fernandes et al., 2017).

Helicobacter pylori juga mampu bertransformasi menjadi bentuk filamen dan memanjang. Bentuk ini adalah suatu adaptasi untuk menghindari fagositosis dan melindungi dari antibiotik genotoksik. Keuntungan bentuk ini yaitu meningkatkan perbaikan materi genetik yang rusak, meningkatkan intensitas rekombinasi dan seleksi sifat-sifat yang menguntungkan. Paparan azitromisin, inkubasi dalam lingkungan hiperosmotik/ aerobik bebas CO₂/ air murni memicu pembentukan filament. Tampaknya, filamen ini berperan dalam kelangsungan hidup/penularan di luar tubuh manusia (Krzyzek & Gościniak, 2018).



Gambar 10.3. Perubahan bentuk dari bentuk spiral menjadi bentuk dilamen, coccoid dan bentuk batang dari bakteri *helicobacer pylori*.

Sumber : (Krzyzek & Gościniak, 2018).

Epidemiologi

Infeksi *Helicobacter pylori* terjadi pada >50% dari seluruh populasi manusia. Akan tetapi, angka kejadian di Indonesia rendah. Angka kejadian kanker lambung juga rendah. Faktor etnis dan genetik menjadi penentu pada angka infeksi di Indonesia.

Suku Batak, Papua, dan Bugis memiliki tingkat infeksi yang lebih tinggi jika dibandingkan suku Jawa (Miftahussurur et al., 2021).

Sejumlah penelitian menegaskan bahwa angka kejadian *Helicobacter pylori* mengalami penurunan di seluruh dunia terutama pada negara maju. Kabar baiknya yaitu terjadi penurunan insiden pada anak-anak. Akan tetapi, tingkat infeksi lebih tinggi pada kelompok etnis minoritas tertentu.

Keberadaan *H. pylori* sebagian besar pada pada pylorus lambung, akan tetapi beberapa penelitian menunjukkan adanya bakteri ini makanan, air, dan rongga mulut (Burucoa & Axon, 2017). Cara penularan dan infeksi *H. pylori* masih belum diketahui secara pasti, namun jalur fecal-oral dan oral-oral melalui konsumsi air atau makanan diduga menjadi penyebab yang sangat umum (Öztekin et al., 2021).

Transmisi utama adalah melalui hubungan keluarga dekat atau pada rumah yang sama. Ibu dapat menularkan ke anak melalui kebiasaan mengunyah makanan dan memberikannya pada anak. Keluarga dapat saling menularkan melalui penggunaan alat makan bersama saat mencoba makanan satu sama lain. Penularan yang jarang terjadi yaitu melalui endoskopi.

Faktor lingkungan yaitu sanitasi yang kurang, air minum yang tercemar atau belum dimasak, makanan yang kurang bersih dan pemukiman yang padat menjadi penentu dari jumlah kasus pada infeksi *Helicobacter pylori*.

Patogenesis

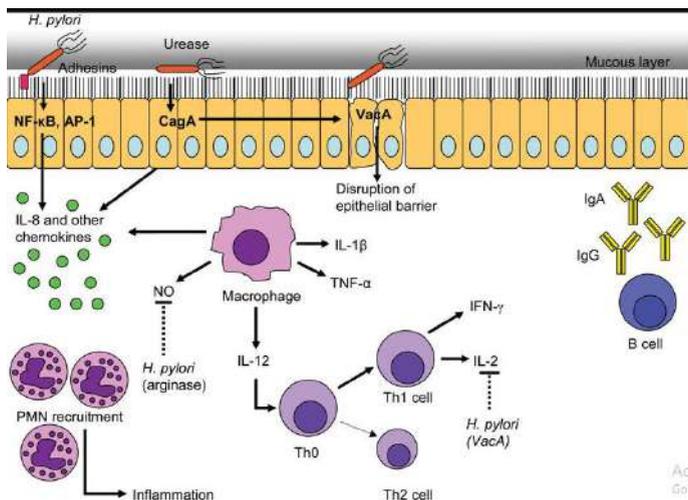
Patogenesis adalah timbul dan berkembangnya suatu penyakit. Terdapat protein yang salah satu contohnya adalah flagellin dengan kode gen *flaA* dan *flaB* yang membantu *H.pylori* masuk ke dalam permukaan mukosa. Saat bakteri mencapai mukosa lambung, terjadi perangsangan hipoklorhidria (pH lambung menjadi terlalu asam) dengan mekanisme yang belum jelas. Saat pH terlalu asam, maka *Helicobacter pylori* tidak mampu bertahan hidup.

Untuk menciptakan kondisi optimal yaitu pH netral yaitu 6,7-7,0, maka bakteri *H. Pylori* memproduksi urease yang menghasilkan ammonia untuk meningkatkan pH lambung sehingga bisa terjadi kolonisasi bakteri. Tak hanya itu, terdapat enzim cecropins yang menghambat pertumbuhan organisme kompetitor (pesaing). Agar tidak terjadi alkalinisasi akibat aktivitas urease yang berlebihan, maka *H. pylori* memiliki enzim adenosinetriphosphatase tipe P.

Saat menempel di mukosa lambung, *H.pylori* mencederai jaringan. Dinding sel lipopolisakaridanya merusak integritas mukosa lalu dilepaskan beberapa protein patogen penginduksi cedera jaringan yaitu protein CagA yang dihasilkan cytotoxicassociated gene A (*cagA*) yang berhubungan dengan keadaan klinis yang berat, seperti tukak peptik dan adenokarsinoma lambung (kontroversial).

Terdapat bukti bahwa CagA berhubungan dengan adenokarsinoma distal (bukan proksimal). Protein hasil dari vacuolating cytotoxin A (*vacA*) dan gen A yang diinduksi akibat kontak dengan epithelium (*iceA*) berhubungan dengan cedera mukosa. Saat kolonisasi berlangsung, protein immunogenik *H.pylori* menginduksi reaksi peradangan yaitu dengan gastritis neutropilik sehingga timbul manifestasi klinis infeksi.

Terjadinya proses ini diperantarai juga oleh faktor inang yaitu interleukin 1, 2, 6, 8, dan 12; interferon gamma; Tumor Necrosis Factor- α ; limfosit T dan B; dan sel-sel fagosit (Gambar 10.4) yang menyebabkan cedera jaringan dengan pelepasan oksigen reaktif dan sitokin peradangan. Selain itu, *H.pylori* mempercepat kematian sel yang terprogram (apoptosis) dari mukosa (Sembiring & Sitorus, 2016).



Gambar 10.4. Patogenesis dan respon peradangan oleh *H.pylori*

Sumber : (Portal-Celhay & Perez-Perez, 2006)

Keterangan gambar:

H. pylori pada lumen lambung mengkolonisasi epitel menggunakan urease. Pengikatan *H. pylori* ke sel epitel dan injeksi CagA menghasilkan produksi IL-8 dan kemokin lainnya, dan aktivasi sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Untuk menghindari respon imun, *H. pylori* telah mengembangkan mekanisme untuk mengurangi pengenalan oleh sensor imun, menurunkan regulasi aktivasi sel imun, dan menghindari efektor imun. PMN, sel polimorfonuklear.

Diagnosis Infeksi H. Pylori

Uji diagnostik yang dipilih bergantung kepada keberadaan alat diagnostik, masalah klinis yang diperlihatkan, dan biaya. Kombinasi 2 atau 3 jenis pemeriksaan meningkatkan sensitivitas dan spesifitas uji diagnostik. Berikut adalah beberapa prosedur diagnostik yang dapat digunakan: (Badriul, 2000).

1. Endoskopi

Uji ini direkomendasikan padagejala saluran cerna atas yang dicurigai suatu kelainan organik. Apabila ditemukan *H. pylori* maka pasien harus segera diterapi.

2. Uji Urease Jaringan Biopsi

Uji ini mampu mendeteksi infeksi dengan cepat. Uji pada jaringan biopsi lambung memperlihatkan perubahan warna media yang digunakan akibat adanya peningkatan pH.

3. Biakan

H. pylori dapat dibiakkan dari jaringan biopsi lambung dan duodenum Biakan biasanya digunakan pada penelitian. Biasanya digunakan jika pengobatan gagal sebanyak 2 kali. Biakan ini diperlukan untuk menentukan jenis antibiotic yang digunakan.

4. Uji Serologi

Sebelumnya uji serologi memiliki banyak keterbatasan. Akan tetapi setelah ditemukannya uji serologi (ELISA) yang menggunakan urin dengan hasil yang sangat akurat. Hal ini sangat berguna pada penapisan infeksi *H.pylori*.

5. Uji C-13 dan C-14 Urea Napas

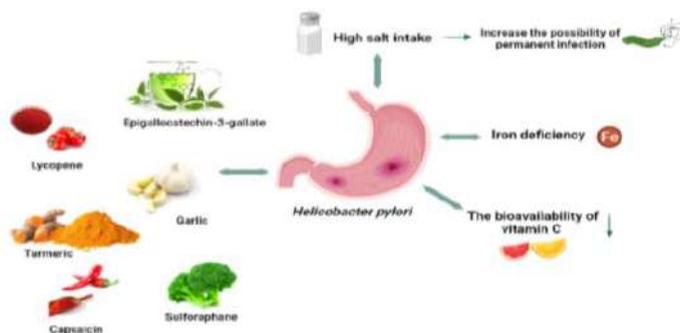
Uji C-14 dengan cara pasien meminum sejumlah urea berlabel radioaktif dimana urea tersebut akan dihidrolisis enzim urease menjadi amonia dan bicarbonat berlabel. Bicarbonat ini diekskresi sebagai CO₂ berlabel. Untuk anak-anak digunakan uji C-13.

6. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Uji menggunakan PCR dapat mengetahui infeksi lebih cepat dan sebagai pelengkap hasil diagnosa yang lain seperti serologi, kultur dan histologi.

Peran Nutrisi Terhadap *Helicobacter Pylori*

Helicobacter pylori mengganggu nafsu makan dan konsumsi makanan sehingga menyebabkan malabsorpsi nutrient dan retardasi pertumbuhan khususnya pada masa anak-anak. Modifikasi pola makan dengan makan yang cukup dan seimbang serta konsumsi sayuran dan buah dan sayuran yang tinggi, asupan makanan asin yang rendah dapat menghambat pembentukan kanker yang dicetuskan oleh *H. Pylori*. Berikut penjelasan mengenai fungsi nutrisi pada *H. Pylori*: (Öztekin et al., 2021).



Gambar 10.5. *Helicobacter pylori* dan kaitannya dengan makanan. *H. Pylori* menyebabkan kekurangan zat besi dan menurunkan bioavailabilitas vitamin C. Nutrisi (allicin, lycopene, capsaicin, dll.) mempunyai efek positif pada *H.pylori*. Sumber : (Öztekin et al., 2021).

1. Konsumsi garam yang tinggi mengganggu jalur molekuler dan beberapa sekresi sel epitel di lambung sehingga berkontribusi pada pembentukan kanker lambung. Nitrosamin juga berperan pada pembentukan kanker lambung. Salah satu proses menghasilkan nitrosamine adalah pengasapan atau pembakaran makanan yang dapat dicegah dengan konsumsi vitamin C.
2. Kekurangan zat besi adalah penyebab infeksi *H.pylori* menyebabkan Cag T4SS dan menghambat pengeluaran asam lambung melalui peningkatan IL-8. Hal ini berkontribusi pada peningkatan kejadian dan tingkat keparahan gastroenteritis serta kanker lambung.
3. Konsumsi vitamin C (terutama melalui sayur dan buah) menghilangkan radikal bebas sehingga meningkatkan imunitas. Melalui pengurangan N-nitrosamin pada cairan lambung mampu menghambat proliferasi sel sehingga melindungi dari kanker lambung karena *H. Pylori*.
4. Beberapa makanan yang mengandung antioksidan yaitu bawang putih (mengandung sebanyak 33 senyawa sulfur dan allicin), kunyit (mengandung curcumin), buah dan sayuran berwarna merah (mengandung likopen), lada (kaya karetonioid, vitamin A, E dan C), the hijau (mengandung Epigalokatekin-3-galat), brokoli (mengandung sulforafan) serta probiotik (*Lactobacillus spp.* Dan *Saccharomyces boulardi*) mencegah kanker dan berperan dalam pemberantasan *H. pylori*.

Eradikasi *Helicobacter Pylori*

Berikut adalah eradikasi (pembasmian bakteri) yang dikutip dari Cermin Dunia Kedokteran yang meliputi terapi lini pertama, kedua dan ketiga meliputi:(Katelaris et al., 1992)

1. Terapi lini pertama

Terapi lini pertama yaitu triple therapy (tiga terapi) menggunakan Pump Proton Inhibitor (PPI) atau ranitidine, bismut sitrat, yang dikombinasikan dengan clarithromycin dan amoxicillin. Obat golongan PPI yaitu omperazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol dan rabeprazol.

Jika terjadi alergi penisilin, dapat digunakan clarithromycin dan metronidazole. Golongan PPI diberikan sesuai jenis yang digunakan, clarithromycin 250-500 mg, dan amoxicillin 1 g. Semua terapi tersebut diberikan 2 kali sehari, direkomendasikan selama 7-14 hari. Terapi alternatif kombinasi amoxicillin dan metronidazole dapat diberikan apabila terdapat resistensi terhadap clarithromycin.

2. Terapi lini kedua

Apabila terjadi kegagalan pada lini pertama karena resistensi *H. pylori* terhadap clarithromycin atau metronidazole (atau keduanya) yaitu quadruple regimen (empat terapi) yang terdiri dari tetracycline 500 mg empat kali sehari, metronidazole 250 mg empat kali sehari, bismuth salt 120 mg empat kali sehari, dan PPI sesuai jenis PPI yang digunakan 2 kali sehari.

3. Lini Ketiga/Rescue/Salvage Therapy jika dua kali terapi dan gagal maka sebaiknya dirujuk ke spesialis dengan fasilitas kultur *H. pylori* dan dilakukan pemeriksaan sensitivitas terhadap terapi alternatif.

Kandidat alternatif untuk terapi lini ketiga adalah quinolone (levofloxacin, moxifloxacin), tetracycline, rifabutin, dan furazolidone. PPI dosis tinggi dikombinasikan dengan amoxicillin dan levofloxacin atau rifabutin berhubungan dengan rerata angka eradikasi tinggi.

Terdapat tingkat resistensi yang sangat tinggi terhadap rejimen lini kedua seperti levofloxacin dan metronidazole. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa furazolidone, rifabutin dan sitafloxacin merupakan pengobatan alternatif yang potensial untuk infeksi *H. pylori* yang resistan terhadap antibiotik di Indonesia. Negara dengan prevalensi kanker lambung yang rendah sebaiknya fokus pada skrining beberapa kelompok yang berisiko tinggi terkena kanker lambung (Miftahussurur et al., 2021).

Daftar Pustaka

- Badriul, H. (2000). Infeksi *Helicobacter pylori* pada anak. *Sari Pediatri*, 2(Agustus), 82–89.
- Burucoa, C., & Axon, A. (2017). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 22, 1–5. <https://doi.org/10.1111/hel.12403>
- Fernandes, R. M., Silva, H., Oliveira, R., Almeida, C., Azevedo, N. F., & Vieira, M. J. (2017). Morphological transition of *Helicobacter pylori* adapted to water. *Future Microbiology*, 12(13), 1167–1179. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0174>
- Katellaris, P., Glupczynski, Y., Burette, A., Rautelin, H., Kosunen, T. U., Seppälä, K., Bell, G. D., & Powell, K. (1992). Eradicating *Helicobacter pylori*. *The Lancet*, 339(8784), 54–55. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90176-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90176-4)
- Krzyzek, P., & Gościński, G. (2018). Morphology of *Helicobacter pylori* as a result of peptidoglycan and cytoskeleton rearrangements. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 13(3), 182–195. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.78284>
- Miftahussurur, M., Waskito, L. A., Fauzia, K. A., Mahmudah, I., Doohan, D., Adnyana, I. K., Khomsan, A., Ratnasari, N., & Rezkitha, Y. A. A. (2021). Overview of *Helicobacter pylori* infection in Indonesia: what distinguishes it from countries with high gastric cancer incidence? *Gut and Liver*, 15(5), 653–665. <https://doi.org/10.5009/gnl20019>
- Öztekin, M., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*, 9(4), 66. <https://doi.org/10.3390/diseases9040066>
- Portal-Celhay, C., & Perez-Perez, G. I. (2006). Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: Mechanisms and clinical outcomes. *Clinical Science*, 110(3), 305–314. <https://doi.org/10.1042/CS20050232>

- Robinson, K., Kaneko, K., & Andersen, L. P. (2017). Helicobacter: Inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter*, 22, 1-5. <https://doi.org/10.1111/hel.12406>
- Sembiring, J., & Sitorus, H. M. (2016). Infeksi Helicobacter Pylori. *Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret*, 1-22.

Profil Penulis



apt. Yuliawati, M.Farm

Penulis di lahirkan di Jambi pada tanggal 19 Januari 1989. Ketertarikan penulis terhadap Farmasi dimulai pada tahun 2007 silam. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Program Studi Farmasi Universitas Andalas dan berhasil lulus pada tahun 2011. Penulis kemudian melanjutkan double degree (apoteker dan magister) di Universitas Andalas dan berhasil menyelesaikan studi Profesi Apoteker pada tahun 2013 dan Magister Farmasi pada tahun 2014. Saat ini penulis bekerja sebagai dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi Universitas Jambi. Penulis juga aktif dalam kegiatan ilmiah dan organisasi keprofesian yaitu Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), Profesional Kesehatan Muslim Indonesia (PROKAMI) dan tergabung dalam Ikatan Keluarga Farmasi Universitas Andalas. Selain itu penulis juga aktif dalam menulis artikel publikasi ilmiah, pernah menulis antologi puisi dan cerpen serta aktif menulis *book chapter*.

Email Penulis: yuliawati@unja.ac.id

LACTOBACILLUS BULGARICUS

Anak Agung Ayu Putri Permatasari, S.Si. M.Biomed.
Universitas Dhyana Pura

Bakteri Asam Laktat

Bakteri Asam Laktat (BAL) merupakan bakteri gram positif, tidak berspora, berbentuk bulat maupun batang dan mampu menghasilkan asam laktat sebagai produk akhir metabolik utama selama proses fermentasi (Ramesh, 2015). Bakteri ini dapat menghasilkan bakteriosin yaitu komponen ekstraseluler berupa peptide atau senyawa yang berupa protein antimikroba yang mampu menunjukkan suatu respon berlawanan terhadap bakteri tertentu yang bermanfaat bagi kesehatan (Jagadesswari, 2010).

Probiotik merupakan salah satu bakteri asam laktat yang berperan dalam menjaga kesehatan jika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup. Prinsip kerja probiotik yaitu adanya enzim-enzim khusus yang dimiliki oleh mikroorganisme probiotik dengan memecah ikatan dari molekul kompleks yaitu menguraikan rantai panjang karbohidrat, protein, dan lemak menjadi molekul sederhana sehingga mempermudah penyerapan di saluran pencernaan manusia (Williams, 2010). Pada umumnya probiotik berasal dari bakteri golongan asam laktat (BAL), dan merupakan flora normal yang terdapat pada saluran pencernaan manusia khususnya dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* (Sujaya *et al.* 2008).

Sebagai sumber probiotik, bakteri asam laktat (BAL) diketahui mengandung asam amino pendek untuk menurunkan tekanan darah, meningkatkan system kekebalan tubuh, dan menurunkan kolesterol pada tubuh manusia (Beltrán-Barrientos et al., 2016).

Secara klinis bakteri probiotik yang terdapat pada susu fermentasi dapat menyehatkan saluran pencernaan manusia, dan dapat sebagai suplemen mikroba hidup yang memberikan manfaat terhadap kesehatan manusia dan hewan dengan menjaga keseimbangan mikroflora pada usus. Pada umumnya bakteri probiotik dapat hidup pada usus manusia dan hewan. Sehingga dengan mengkonsumsi probiotik akan mampu meningkatkan sistem imunitas nonspesifik (Sunaryanto, 2012). Selain itu kandungan senyawa dalam bakteri asam laktat juga dapat mencegah terjadinya kanker. Bakteri asam laktat banyak terdapat pada produk susu fermentasi (dadih, yoghurt), produk asinan sayur buah, dan produk-produk fermentasi lainnya (Ramesh, 2015).

Probiotik dari jenis *Lactobaccillus casei* dan *Lactobacilus bulgaricus* dapat meningkatkan produksi makrofag dan mengaktifkan fagosit baik penelitian pada manusia maupun pada tikus percobaan. Probiotik menjaga keseimbangan metabolisme didalam tubuh melalui proses fagositosis yang merupakan respon awal dari sistem pertahanan tubuh dengan membentuk antibodi . Sel fagosit akan menyerang zat-zat yang bersifat toksik sehingga salah satu dampaknya bagi kesehatan adalah dapat menurunkan tekanan darah dan kolesterol (Widiyaningsih, 2011).

Bakteri asam laktat merupakan *fastidious organism* yang tumbuh pada medium kompleks, sebagai metabolit primer, dan termasuk ke dalam *growth-associated product*. Produksi bakteri asam laktat mempunyai hubungan yang linier dengan laju pertumbuhan bakteri,

dimana pertumbuhan bakteri asam laktat sangat dipengaruhi oleh komposisi media pertumbuhan dan faktor lingkungannya. Faktor yang mempengaruhi pertumbuhan dan produksi asam laktat adalah pH, suhu dan garam empedu. Setiap spesies dari probiotik dari strain yang berbeda memiliki nilai pH dan suhu yang berbeda untuk pertumbuhan dan produksi asam laktat (Williams, 2010).

Pada umumnya bakteri probiotik merupakan kelompok bakteri asam laktat dan dari jenis Bifidobacteria dan termasuk ke dalam kelompok bakteri gram positif. Selain itu probiotik termasuk ke dalam status GRAS (*Generally Recognized As Safe*), yang sensitif terhadap antibiotik. Bakteri asam laktat tidak dapat membusukkan protein sehingga tidak dapat menghasilkan senyawa yang bersifat toksik. Syarat suatu probiotik adalah dapat dikonsumsi dalam keadaan hidup dan jumlah yang optimum yaitu minimum 10⁸ satuan bakteri per hari, dapat bertahan hidup terhadap lisozim yang berasal dari air liur, kondisi asam dalam lambung (pH 2), dan asam atau garam empedu yang terdapat dalam usus halus sehingga dapat mencapai usus dalam keadaan hidup. Selain itu probiotik tidak bersifat toksik, tidak menyebabkan infeksi, dan meningkatkan kesehatan pada manusia (Pangkalan ide, 2008).

Pertumbuhan dan kelangsungan hidup bakteri asam laktat dipengaruhi oleh beberapa faktor terutama pada bahan pangan. Salah satu faktor tersebut adalah komposisi kimia dan nutrisi dari susu yang digunakan seperti komposisi asam amino dan vitamin, karbohidrat, karena bakteri probiotik membutuhkan karbohidrat yang tinggi, dan beberapa bahan pangan mengandung senyawa buatan yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri asam laktat (Sari, 2016).

Terdapat 2 macam bakteri asam laktat yaitu homofermentatif dan heterofermentatif. Pada golongan homofermentatif, hasil fermentasi terbesar terdapat kurang lebih 90% asam laktat, sedangkan dari golongan heterofermentatif, jumlah asam laktat yang dihasilkan kurang dari 90% dan hasil lainnya seperti asam asetat, etanol, CO₂, dan lain sebagainya (Winarno, 2004).

Selain itu bakteri asam laktat (BAL) dapat digunakan sebagai starter dalam fermentasi susu. BAL akan mendegradasi protein susu melalui proteolisis dan menghasilkan peptida dan asam amino untuk pertumbuhan bakteri. *Lactobacillus bulgaricus* dapat mengurangi rasa pahit dan menghasilkan rasa khas pada susu yang diasamkan. Sehingga bakteri merupakan komponen penting dalam pembuatan starter industri susu (Hou, 2015).

Karakteristik *Lactobacillus Bulgaricus*

Bakteri ini pertama kali di identifikasikan oleh seorang dokter asal Bulgaria bernama Stamen Grigorov, pada tahun 1905 (Hardiningsih, 2005). *L. bulgaricus* merupakan bakteri yang tergolong gram positif berbentuk batang, tidak membentuk endospora, bersifat homofermentatif (dalam fermentasi menghasilkan asam laktat sebagai produk utama), mikroaerofilik, tidak mencerna kasein, tidak memproduksi indol dan H₂S, tidak memproduksi enzim katalase dan bukan patogen. Kondisi optimum untuk pertumbuhannya adalah pH 5,5 dengan suhu 37°C. Bakteri *Lactobacillus bulgaricus* adalah bakteri probiotik yang telah lolos dari uji klinis, enzimnya mampu mengatasi intoleransi terhadap laktosa, menormalkan komposisi bakteri saluran pencernaan serta meningkatkan sistem kekebalan tubuh. *Lactobacillus bulgaricus* adalah sejenis bakteri yang berperan dalam pembentukan yogurt (Malaka, 2010).

Klasifikasi *Lactobacillus bulgaricus* yaitu:

Kingdom : Bacteria
Divisi : Firmicutes
Kelas : Bacilli
Ordo : Lactobacillales
Famili : Lactobacillaceae
Genus : Lactobacillus
Spesies : *L. delbrueckii*
Sub Spesies : *L. d. bulgaricus* (Malaka, dkk., 2005)



Gambar 11.1 *Lactobacillus bulgaricus*
(Sumber: Malaka, dkk., 2005).

Peranan *Lactobacillus* Terhadap Kesehatan

Terdapat 3 mekanisme *Lactobacillus* yang berperan sebagai probiotik, yaitu:

1. Fungsi Protektif, dimana probiotik akan menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen di saluran pencernaan dan membentuk kolonisasi sehingga terjadi adanya kompetisi nutrient dan lokasi adhesi (penempelan) antara probiotik dengan bakteri patogen lainnya. Adanya bakteri probiotik khususnya *Lactobacillus* dapat menghasilkan zat anti bakteri seperti asam organik, hidrogen peroksida, dan

bakteriosin yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen (Rahayu, 2008; Collado *et al.*, 2009).

2. Fungsi Sistem Imun Tubuh, yaitu dengan menginduksi pembentukan IgA, mengaktifasi sel makrofag, modulasi profil sitokin, serta menginduksi *hyporesponsiveness* terhadap antigen yang berasal dari produk pangan.
3. Fungsi Metabolit Probiotik dimana bakteri probiotik akan mendegradasi laktosa di dalam suatu produk susu terfermentasi sehingga dapat dikonsumsi oleh penderita *lactose intolerance* (Rahayu, 2008).

Peranan *Lactobacillus* Sebagai Imunitas

Salah satu usaha yang digunakan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh pada manusia adalah dengan mengonsumsi makanan/ minuman yang mengandung probiotik untuk menunjang metabolisme tubuh. Peranan bakteri probiotik yaitu dengan mengurangi bakteri patogen yang terdapat dalam usus kemudian menstimulasi respons kekebalan dalam tubuh sehingga akan menjaga kesehatan dalam jangka panjang. Sehingga perlu diketahui bahwa jumlah probiotik yang ada dalam saluran pencernaan berada dalam jumlah yang memadai. Konsumsi probiotik yang teratur dapat mempercepat penyembuhan diare yang disebabkan oleh infeksi bakteri maupun virus. Strain bakteri probiotik akan mengendalikan jumlah mikroflora pada usus, merintangi terjadinya kolonisasi patogen, dan menghambat atau membunuh bakteri patogen melalui dinding usus dan organ lain (Rahayu, 2008).

Peranan *Lactobacillus* Sebagai Antikanker

Beberapa penelitian tentang kanker kolon melalui hewan coba maupun manusia dapat diketahui bahwa pangan

(diet) mempengaruhi faktor-faktor pemicu, yaitu meningkatnya aktivitas enzim yang mengaktivasi karsinogen, meningkatnya senyawa-senyawa prokarsinogenik dalam kolon, dan terjadinya perubahan populasi bakteri tertentu. Salah satu studi membuktikan bahwa faktor pemicu diatas dapat mengalami perubahan dengan pemberian probiotik *Lactobacillus*. Dalam hal ini peranan *Lactobacillus* dalam menekan perkembangan sel tumor dan meningkatkan sistem imun melalui 3 mekanisme, yaitu:

1. Menekan pertumbuhan dan perkembangan sel tumor serta meningkatkan sistem imun baik secara langsung maupun tidak langsung. Potensi probiotik dalam melawan sel-sel kanker yaitu dengan menginduksi pelepasan sitokin seperti TNF- α (tumor necrosis factor- α), interleukin dan mengaktifkan sel makrofag. Sel makrofag berperan dalam menekan pertumbuhan sel tumor/kanker. Perdigon *et al* (1986) yang disitasi oleh Sanders (1994) menyatakan bahwa *Lactobacilli* (*L. casei* dan *L. bulgaricus*) dapat mengaktifkan fungsi makrofag mencit dan menstimulasi respon imun.
2. Menghambat pertumbuhan bakteri-bakteri penghasil enzim-enzim yaitu menghambat aktivitas enzim prokarsinogenik di fekal dengan cara :
 - a. Memproduksi senyawa-senyawa inhibitor seperti asam-asam organik (laktat, asetat), H₂O₂ serta bakteriosin.
 - b. Memblokir sisi penempelan di saluran pencernaan
 - c. Berkompetensi dalam penggunaan nutrisi untuk pertumbuhan
 - d. Berkompetisi dalam penggunaan nutrisi untuk pertumbuhan.

Park (1996) menyatakan bahwa tingginya masyarakat dalam mengkonsumsi kimchi di Korea dapat menekan prevalensi kanker kolon, dimana kimchi merupakan produk fermentasi sayuran yang dilakukan oleh bakteri asam laktat. Hal ini terjadi karena terjadi penurunan pH oleh bakteri asam laktat menghambat 7- α -hidroksilase yang merubah asam empedu primer menjadi asam empedu sekunder yang bersifat promotor kanker.

3. Eliminasi senyawa mutagenik atau prokarsinogenik, dengan mengikat senyawa pemicu terjadinya kanker (prokarsinogenik maupun mutagenik). Misalnya nitrit digunakan dalam proses pengolahan pangan, seperti pembuatan sosis dan kornet yang akan bereaksi dengan amin sekunder, dalam saluran pencernaan menjadi nitrosamin yang bersifat karsinogenik.

Peranan *Lactobacillus* Sebagai Antialergi

Dalam hal ini probiotik berperan dalam pencegahan penyakit alergi, dengan menstimulasi respons imun mukosa S-IgA. Secara sistemik probiotik akan menstimulasi peranan T regulator dan menghambat aktifitas Th2 dan aktifitas Th1 yang berlebihan. Probiotik juga mengaktifkan respons imun non spesifik (*innate*) dan spesifik (*adapted*).

Peran *Lactobacillus* Terhadap Penurunan Kolesterol

Probiotik selain berperan menyeimbangkan mikroflora usus yang rusak akibat pemakaian antibiotik, probiotik juga berperan penting dalam kesehatan. Salah satunya dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Selain itu probiotik dapat memperbaiki keluhan malabsorpsi laktosa, meningkatkan kekebalan terhadap infeksi di usus, supresi

kanker, memperbaiki system pencernaan, dan stimulasi imunitas gastrointestinal (Yuniastuti, 2003).

Beberapa peneliti menunjukkan efek hipokolesterolemia pada hewan maupun manusia yang mengkonsumsi produk-produk susu fermentasi yang mengandung bakteri asam laktat. Mekanisme penurunan kolesterol dapat melalui dekonjugasi garam empedu dengan pembentukan asam litokolat (tidak larut air) dan diekskresikan melalui feses, dan asimilasi kolesterol melalui kopresipitasi kolesterol dengan asam empedu bebas *conjugated bile salt* yang dihasilkan oleh aktivitas *bile salt hydrolase* (Fuller, 1999).

Peranan *Lactobacillus* dalam Dunia Industri

Lactobacillus dikenal sebagai bakteri yang berperan penting pada bidang kesehatan dan pangan. Oleh karena itu bakteri ini banyak diaplikasikan sebagai pengawet makanan/ minuman. Bakteri probiotik dapat membantu produksi vitamin, yang berfungsi dalam penyerapan makanan, menjaga kesehatan usus, mencegah pertumbuhan bakteri patogen, dan membantu proses metabolisme lipid/kolesterol, menghambat proses penuaan dan mencegah karsinogenesis. Heprer *et al.* (1979) menunjukkan bahwa suplemen yoghurt mampu menurunkan kadar serum kolesterol yang diberikan selama 7 hari pada tikus. Berbagai jenis *Lactobacillus* seperti *L.bulgaricus* dan *L.plantarum* dapat diaplikasikan pada pembuatan minuman probiotik menggunakan metode fermentasi seperti minuman probiotik dari sari buah pepaya atau sayuran dan jenis buahan lainnya. Produk makanan fermentasi, susu, buah-buahan, daging, dan olahan ikan banyak mengandung bakteri *Lactobacillus*. (Yulinery, dkk.2006).

Metode Isolasi dan Karakterisasi Bakteri Lactobacillus

1. 1 g sampel diencerkan dengan larutan saline (0,85% NaCl) secara duplo pada media GYP.
2. Inkubasi dilakukan pada suhu 30°C selama 2-3 hari. Zona jernih yang terbentuk diduga bakteri asam laktat.
3. Selanjutnya dilakukan pewarnaan gram dan uji katalase untuk mendapatkan bakteri Lactobacillus. Pewarnaan gram dilakukan menurut metode Hucker dan Conn dan uji aktivitas katalase dengan H₂O₂ 3%. Reaksi katalase negatif apabila diteteskan pada sel bakteri namun tidak menunjukkan adanya busa atau buih setelah 1 menit (Yuniastuti, 2015).

Pewarnaan Gram

1. Membersihkan kaca objek dan kaca penutup dengan alkohol, melewati di atas bunsen atau lampu spiritus beberapa kali.
2. Secara aseptis mengambil 1 lup biakan bakteri, meletakkan di atas kaca objek, meratakan seluas ± 2 cm, mengering anginkan.
3. Memfiksasi di atas nyala lampu spiritus beberapa kali, sehingga sel-sel bakteri mati.
4. Meneteskan 2-3 tetes larutan Gram A pada preparat dan mendinginkan selama 1 menit
5. Mencuci dengan air mengalir sampai cat tercuci semua, mengering anginkan.
6. Meneteskan 2-3 tetes larutan Gram B dan mendinginkan selama 1 menit. Mencuci dengan air mengalir sampai cat tercuci semua, mengering anginkan

7. Melunturkan dengan larutan Gram C sampai lapisan tampak pucat (\pm 30 menit), dan langsung mencuci dengan air mengalir lalu mengering anginkan.
8. Meneteskan cat penutup (Gram D) dan membiarkan selama 2 menit. Mencuci dengan air mengalir dan mengering anginkan.
9. Mengeringkan bagian bawah kaca objek dengan tisu, mengamati di bawah mikroskop mulai dari perbesaran lemah, sedang dan kuat.
10. Menggambar dan memberi keterangan bakteri yang tampak serta memperhatikan bentuk, warna dan reaksi pengecatan.

Uji katalase digunakan untuk mengetahui aktivitas katalase pada bakteri yang diuji. Sebagian besar bakteri memproduksi enzim katalase yang dapat memecah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 . Enzim katalase diduga penting untuk pertumbuhan aerobik karena H_2O_2 yang dibentuk dengan adanya berbagai enzim pernafasan bersifat racun terhadap sel mikroba. Beberapa bakteri termasuk katalase negatif adalah *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, dan *Clostridium*.

Prosedur uji katalase, yaitu :

1. Mengambil kultur sampel dengan ose secara aseptis dari agar miring dengan meijarkan ose dan mendinginkannya.
2. Biakan digoreskan pada petridish agar sel rata dan tidak bertumpuk.
3. Kultur mikroba kemudian ditetesi 1-2 tetes H_2O_2 3% agar aktivitas katalase pada mikroba dapat diketahui.
4. Petridish ditutup kembali agar tidak ada kontaminasi dan memaksimalkan mikroba untuk merombak H_2O_2 .

5. Amati ada tidaknya gelembung-gelembung kecil. Jika terdapat gelembung maka dalam petridish tersebut merupakan bakteri katalase positif, sebaliknya jika tidak ada gelembung termasuk bakteri katalase negatif.

Keberadaan H₂O₂ pertama kali dideteksi pada kultur *Pneumococcus*, sebuah organisme yang tidak memproduksi katalase dan sedikit sensitif terhadap peroksida. Organisme yang tidak memproduksi katalase dilindungi oleh penanaman dengan jaringan hewan atau tumbuhan atau organisme lain yang mempunyai kemampuan memproduksi enzim. Katalase diproduksi oleh beberapa bakteri. Beberapa bakteri diantaranya memproduksi katalase lebih banyak daripada yang lain. Ini ditunjukkan dengan jumlah yang banyak pada bakteri aerob. Sedangkan enzim tidak diproduksi oleh bakteri anaerob obligat karena mereka tidak memerlukan enzim tidak diproduksi oleh bakteri anaerob obligat karena mereka tidak memerlukan enzim tersebut.

Bakteri katalase positif seperti *S. aureus* bisa menghasilkan gelembung-gelembung oksigen karena adanya pemecahan H₂O₂ (hidrogen peroksida) oleh enzim katalase yang dihasilkan oleh bakteri itu sendiri. Komponen H₂O₂ ini merupakan salah satu hasil respirasi aerobik bakteri, misalnya *S. aureus*, dimana hasil respirasi tersebut justru dapat menghambat pertumbuhan bakteri karena bersifat toksik bagi bakteri itu sendiri. Oleh karena itu, komponen ini harus dipecah agar tidak bersifat toksik.

Mekanisme enzim katalase memecah H₂O₂ yaitu saat melakukan respirasi, bakteri menghasilkan berbagai macam komponen salah satunya H₂O₂. Bakteri yang memiliki kemampuan memecah H₂O₂ dengan enzim katalase maka segera membentuk suatu sistem pertahanan dari toksik H₂O₂ yang dihasilkannya sendiri.

Bakteri katalase positif akan memecah H₂O₂ menjadi H₂O dan O₂ dimana parameter yang menunjukkan adanya aktivitas katalase tersebut adalah adanya gelembung- gelembung oksigen seperti pada percobaan yang telah dilakukan.

Dengan enzim katalase, H₂O₂ diurai dengan reaksi sebagai berikut:



Karakter fisiologi: Resistensi *Lactobacillus* pada pH Rendah

1. Beberapa *Lactobacillus* yang diperoleh dari isolasi diatas ditanam pada media MRS Broth untuk digunakan sebagai starter dan diinkubasi pada suhu 30oC selama 2-3hari.
2. Selanjutnya media MRS broth dimasukkan masing-masingke dalam tabung sebanyak 20 mL.
3. pH media diatur menurut perlakuan yaitu pH 2; pH 2,5; pH 3 dan pH 6,5menggunakan pH-meter.
4. Masing masing perlakuan diinokulasidengan 10% starter. Sebagai kontrol adalah mediaMRS broth tanpa penambahan starter. Setelah diinkubasiselama 24, 48, 72, dan 96 jam dilakukan pengukuran OD (Optical Density) dengan Spektrofotometer ($\lambda = 600 \text{ nm}$). Pengukuran dilakukan dengan tiga ulangan (Yuniastuti, 2015).

Daftar Pustaka

- Adawiyah, S.R., Hafsan, Nur, F.M.H.M. (2015). *Ketahanan Bakteri Asam Laktat Asal Dangke Terhadap Garam Empedu Sebagai Kandidat Probiotik*. Fakultas Sains dan Teknologi UIN 164–173.
- Bangun, R. S. (2009). *Pengaruh Fermentasi Bakteri Asam Laktat Terhadap Kadar Protein Susu Kedelai*. Universitas Negeri Semarang: Semarang
- Beltrán-Barrientos LM, Hernandez A, Mendoza M, Torres-Llanez M. (2016). *Invited review: Fermented milk as antihypertensive functional food*. *Journal of Dairy Science* 99: 4099– 4110. DOI: 10.3168/jds.2015-10054.
- Emmawati, A., Laksmi, B., Nuraida, L. (2015). *Characterization of Lactic Acid Bacteria Isolates from Mandai Function as Probiotic*. *Jurnal Agritech* 35: 146. DOI: 10.22146/agritech.9400.
- Fuller, R. (1999). *Probiotics in Human Medicine*. *Gut*. 32. 439-442.
- Hardiningsih, R. (2005). *Isolasi dan Uji Resistensi beberapa Isolat Bakteri Lactobacillus pada pH rendah* (Online). Tersedia : <http://www.pdf-searcher.com/Isolasi-dan-Uji-ResistensiBeberapa-Isolat-Lactobacillus-pada-pH>
- Harmayani, E., Ngatirah, Rahayu, E. (2009). *Ketahanan dan Viabilitas Probiotik Bakteri Asam Laktat Selama Proses Pembuatan Kultur Kering dengan Metode Freeze dan Spray Drying*. *Jurnal Teknol dan Industri Pangan* 7: 126–132.
- Hepner, G., R. Fried, Sachiko S. Jeor, Lydia Fusettl and R. Morin. (1979). *Hypocholesterolemi Effect Of Yogurt And Milk*. *Am.J.of Clin.Nutr.*, 32, 19-24.
- Hou., *et al.* (2015). *Effect of Culturing Conditions on the Expression of Key Enzymes in the Proteolytic System of Lactobacillus bulgaricus.*: Zhejiang University. China
- Iis, R. (2007). *Peranan Bakteri Asam Laktat Pada Susu Fermentasi*. Jatinangor : Universitas Padjadjaran.

- Jagadesswari, S., Vidya, P. (2010). *Isolation and Characterization of Bacteriocin Producing Lactobacillus sp. From Traditional Fermented Food*. Electronic Journal of Environmental Agricultural and Food Chemistry 9: 575-581
- Malaka , Ratmawati, dan Amran L. (2005). *Isolasi Dan Identifikasi Lactobacillus bulgaricus Strain Ropy Dari Yoghurt Komersial*. Makasar: Universitas Hasanuddin.
- Malaka, R. (2010). *Pengantar Teknologi Susu*. Masagena Press : Makassar
- Pangkalan ide. (2008). *Secret of Health Kefir*. Elex Media Kompetindo: Jakarta
- Park, K. (1996). *Antimutagenic and anticancer functions of Kimchi*. In : *Proceeding of IUFoST'96 Regional Symposium Non-Nutritive Health Factors for Future Foods*. Seoul. Korea.
- Rahayu, E. S. (2008). *Probiotic for Digestive Health*. Food Review-Referensi industri dan teknologi pangan Indonesia. Available at: <http://www.foodreview.biz/login/preview.php?view&id=55932>. Opened: Nopember 25, 2011
- Ramesh, C., Ray, D.M. (2015). *Food Biology Series*. 108-109. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Sari, A.P. (2016). *Karakteristik Mikrobiologis dan Keasaman Susu Fermentasi dengan Menggunakan Perbandingan Starter Yang Berbeda*. Universitas Hasanuddin: Makassar
- Sanders, M.E. (1994). *Lactic acid bacteria as promoters of human health*. In Goldberg, I. (ed). *Functional Foods : 89 Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals*. Chapman & Hall, Inc. New York
- Sunaryanto, R, Marwoto, B. (2012). *Isolasi, identifikasi, dan karakterisasi bakteri asam laktat dari dadih susu kerbau*. Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia 14: 228-233

- Sujaya, I N., N.M.U. Dwipayanti, N.L.P. Suariani, N.P. Widarini, K.A. Nocianitri dan N.W. Nursini. (2008). *Potensi Lactobacillus spp. Isolat Susu Kuda Sumbawa sebagai Probiotik*. J. Vet. 9 (1) : 33 –40.
- Winarno, F.G. (2004). *Kimia Pangan dan Gizi*. Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama: Jakarta
- Williams, N.T. (2010). *Probiotics*. American Journal Of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal Of The American Society Of Health-System Pharmacists 67: 449–458. DOI: 10.2146/ajhp090168.
- Widiyaningsih,.E.N. (2011). *Peran Probiotik Untuk Kesehatan*. Jurnal Kesehatan 4: 14–20.
- Yuniastuti, A. (2003). *Pengaruh Pemberian Susu Fermentasi Lactobacillus casei strain Shirota terhadap Perubahan kadar Fraksi Lipid Serum Tikus Hiperkolesterolemi*. Tesis. Program Studi Ilmu Biomedik. Program Pascasarjana Universitas Diponegoro. Semarang.
- Yulinery, T., E., Yulianto, N. Nurhidayat. (2006). *Uji Fisiologis Probiotik Lactobacillus sp Mar 8 yang telah Dienkapsulasi Dengan Menggunakan Spray Dryer Untuk Menurunkan Kolesterol*. Biodiversitas 7 (2) : 118 –122
- Yuniastuti, A. (2015). *Probiotik (Dalam Perspektif Kesehatan)*. UNNES PRESS. Semarang.

Profil Penulis



Anak Agung Ayu Putri Permatasari, S.Si. M.Biomed.

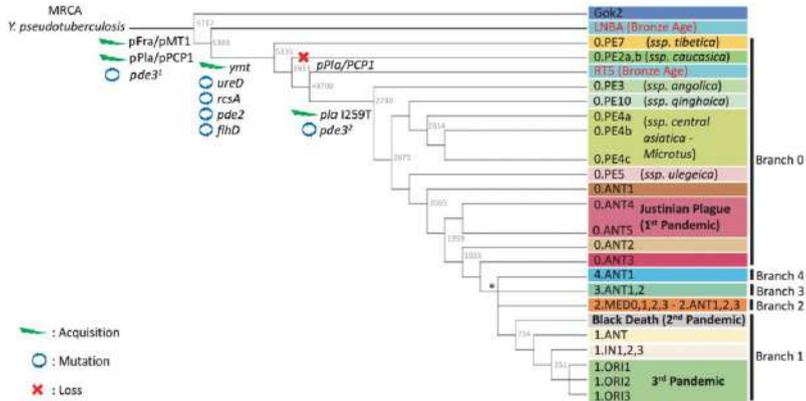
Penulis dilahirkan di Desa Kerobokan, Kecamatan Kuta Utara, Badung- Bali pada tanggal 5 Mei 1982. Penulis adalah anak keempat dari empat bersaudara dengan kedua orang tua yang berprofesi sebagai wiraswasta di Kerobokan. Pendidikan penulis dimulai dari Sekolah Dasar di SD No. 3 Kerobokan (1987-1995). Sekolah menengah pertama di SMP Negeri 4 Denpasar (1995-1998). Sekolah menengah atas di SMA Negeri 4 Denpasar (1999-2001). Kemudian melanjutkan ke jenjang Perguruan Tinggi (S1) di Jurusan Biologi, FMIPA, Unud (2001-2005), studi Magister (S2) pada Program Pasca Sarjana Biomedik (konsentrasi Ilmu Kedokteran Reproduksi) pada tahun 2006-2011). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi anggota organisasi kemahasiswaan seperti HIMABIO Unud, Bendahara BPM FMIPA Unud 2003-2004 dan beberapa organisasi ekstra kampus lainnya. Saat ini penulis menjadi tenaga dosen tetap pada Prodi Biologi, Fakultas Kesehatan dan Sains, Universitas Dhyana Pura (Undhira). Pernah menjabat sebagai Sekretaris Program Studi Biologi Undhira dari tahun 2020-2021, dan menjabat sebagai Ketua Program Studi Periode 2021-2023 dan saat ini sedang menjabat sebagai Ketua Program Studi Biologi periode 2023-2027. Mata kuliah yang diampu penulis antara lain: Biomedik, Fisiologi, Struktur dan Perkembangan Hewan, Mikrobiologi, Mikrobiologi Medis dan Pengantar Bioteknologi. Selain mengajar, penulis juga melakukan banyak penelitian dan publikasi pada jurnal nasional maupun internasional bereputasi.

Email Penulis: putripermatasari@undhirabali.ac.id

Fusvita Merdekawati, S.ST, MM, M.Si
Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung

Pendahuluan

Yersinia pestis (*Y. pestis*) menyebabkan pes bubonik, septikemia, dan pneumonia. Penyakit ini adalah infeksi zoonosis yang penularannya terjadi pada hewan pengerat seperti tikus, tupai, kutu, kucing, anjing, tikus kayu, chipmunks dan hewan lainnya. Manusia dapat dianggap sebagai korban gigitan oleh hewan pengerat atau ketika memegang jaringan hewan atau menghirup bakteri di udara dari pasien yang batuk atau dari hewan yang terinfeksi. Berdasarkan analisis pohon filogenetik ditemukan lima populasi (*branch* 0-4) *Y. pestis* yang berbeda di alam dan diyakini telah menyebabkan pandemi pada abad yang berbeda dan di benua yang berbeda (Gambar 1), yaitu: Biovar Antiqua (ANT) berasal dari wilayah Mediterania yang mengawali wabah Justinian pada tahun 541 M. Biovar Medievalis (MED) berasal dari Asia Barat, menyebar ke Eropa pada tahun 1347 M. Biovar Orientalis (ORI) dimulai di China Selatan sekitar tahun 1890 M. wabah menyebar ke seluruh dunia melalui kapal uap yang membawa tikus yang terinfeksi dan menyebar ke Asia, Afrika dan Amerika. Intermediet (IN) dan Pestoides termasuk isolate *Microtus* (PE) (Achtman et al., 2004; Demeure et al., 2019).



Gambar 12.1 Pohon filogenetik *Yersinia pestis*

Garis keturunan *Y. pestis* paling dasar yang bertahan hingga saat ini (0.PE7 dan 0.PE2), dan dua garis keturunan Neolitikum dan Zaman Perunggu (Bronze Age) yang telah punah (Gok2 dan LNBA). Garis keturunan kedua Zaman Perunggu (Bronze Age) (RT5) dan silsilah yang bertahan hingga saat ini 0.PE4 (microtus) dan beragam garis keturunan yang menyebabkan semua diketahui pandemi wabah (Demeure et al., 2019). Fenotip biovar dibedakan berdasarkan fermentasi gliserol dan reduksi nitrat: Antiqua positif gliserol dan positif nitrat, Medievalis positif gliserol dan negatif nitrat, sedangkan Orientalis negatif gliserol dan positif nitrat (Achtman et al., 1999, 2004; Demeure et al., 2019).

Struktur dan Fungsi Sel *Yersinia pestis*

Y. pestis adalah bakteri anaerobik fakultatif Gram-negatif dalam keluarga *Enterobacteriaceae*. Ditemukan oleh ahli bakteriologi Institut Pasteur Alexandre Yersin selama wabah di Hong Kong pada tahun 1894 (Demeure et al., 2019). Genus *Yersinia* memiliki dua spesies patogen lainnya, *Y. enterocolitica* dan *Y. pseudotuberculosis*. Analisis secara molekuler menunjukkan bahwa *Y. pestis* muncul sebagai klon dari *Y. pseudotuberculosis* sekitar

20.000 tahun yang lalu dengan memperoleh plasmid terkait virulensi yang membawa gen yang memungkinkan penularan gigitan kutu dan dengan membungkus gen yang memfasilitasi penularan enterik. Berikut nomenklatur untuk *Yersinia pestis*:

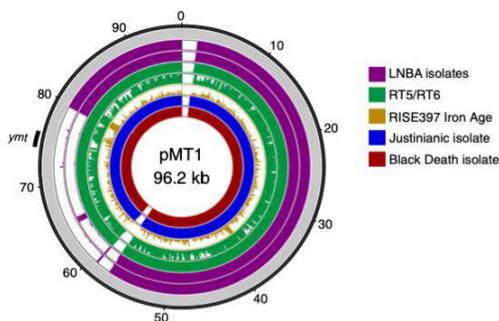
Kingdom : Bacteria
Phylum : Pseudomonadota
Class : Gammaproteobacteria
Ordo : Enterobacteriales
Family : *Yersiniaceae*
Genus : *Yersinia*
Spesies : *Yersinia pestis*

Genom *Y. pestis* dan 3 plasmidnya dipublikasikan pada tahun 2001. Ketiga spesies *Yersinia* patogen membawa plasmid virulensi yang sama dengan ukuran sekitar 70 kb DNA yang disebut *low-calcium response plasmid*, atau pYV atau pCD. Plasmid ini mengkode sistem sekresi tipe III (T3SS), *yersinial outer proteins* (Yops) dan Antigen V yang diekspresikan ketika pertumbuhan bakteri dibatasi oleh konsentrasi kalsium yang rendah pada suhu 37°C. Hanya *Y. pestis* yang memiliki tambahan plasmid berukuran 9,5 kb yang disebut pPST/pPCP1 yang mengkode plasminogen activator (Pla) dan bacteriocin pesticin serta sekitar 100 kb plasmid yang disebut pFra/pMT1 yang mengkode capsular protein yang disebut *fraction 1* (F1) antigen dan *murine toxin*. Gen kromosom yang berperan penting dalam patogenisitas termasuk *pigmentation locus* (pgm) yang mengkode penangkapan zat besi. Di dalam lokus pgm terdapat *hemin storage gene* (hms) dan gen *siderophore yersiniabactin* (Ybt) yang mengangkut zat besi ke bakteri. *A high-pathogenicity island* (HPI) dalam lokus pgm mengatur sintesis dan transportasi Ybt (Demeure et al., 2019). Gen *anti-phagocytic pH 6 antigen* (psa) gen yang

mengkode untuk lipopolisakarida (LPS), yang tidak memiliki rantai samping antigen-O seperti spesies *Yersinia* lainnya. Outer membrane proteins pada family Ail memberikan resistensi terhadap pelisisan yang dimediasi oleh komplemen (Bartra et al., 2008a). Beberapa ciri factor virulensi dari *Yersinia pestis* telah diidentifikasi dan dipelajari pada bakteri mutan yang kehilangan factor virulensi tersebut, diantaranya:

1. **Antigen F1**

Plasmid Fra/pMT1, berukuran 96,2 kb, mengkodekan antigen F1. Antigen F1 adalah protein yang membentuk kapsul fibrilar di sekitar bakteri (23). Hal tersebut menyebabkan resistensi terhadap fagositosis oleh monosit, makrofag, dan sel dendritik melalui pencegahan interaksi reseptor adhesi. F1 diproduksi selama pertumbuhan pada suhu 37°C tetapi tidak ada ketika bakteri tumbuh pada suhu lingkungan yang lebih rendah yaitu 23-26°C (Spyrou et al., 2018). Berikut gambaran plasmid Fra/pMT1 disajikan pada gambar 12.2.



Gambar 12.2 Plasmid pMT1 *Y. pestis*.

2. **V Antigen dan Yops**

Plasmid pYV/pCD1 low-calcium response berukuran 70 kb mengkode antigen V, Yops, dan TTSS. Ekspresi protein tersebut terjadi ketika bakteri tumbuh pada

suhu 37°C dan pertumbuhannya terbatas karena rendahnya atau tidak adanya konsentrasi kalsium.

Antigen V bersifat anti-inflamasi dan memediasi imunosupresi dengan meningkatkan regulasi interleukin-10 (IL-10), yang pada gilirannya menurunkan regulasi tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) dan interferon-gamma (IFN-gamma) (Brubaker, 2003).

TTSS berbentuk seperti jarum suntikan dengan diameter sekitar 5 nm yang dapat mengantarkan Yops dari bakteri ke dalam sel inang. Sel yang dijadikan target untuk menerima Yops terutama adalah neutrofil, makrofag, dan sel dendritik. Ketika beberapa Yops telah dianalisis secara terpisah, Yops B dan D adalah bagian dari T3SS, dan antigen V membentuk ujung jarum (Mueller et al., 2005).

Yop lainnya mempunyai aktivitas enzimatis atau sinyal dan diyakini, bersama dengan antigen V, berperan dalam menghambat fagositosis, menghambat produksi sitokin, menghambat agregasi trombosit, apoptosis makrofag, dan menghambat imunitas.

Beberapa Yop telah teridentifikasi fungsinya setelah dimasukkan ke dalam sel inang (Demeure et al., 2019; Lahteenmäki et al., 1998; Zhou et al., 2005):

- a. Yop E adalah protein pengaktif GTPase yang menghambat fagositosis dengan menurunkan regulasi beberapa Rho GTPase;
- b. Yop H adalah protein tirosin fosfatase yang menghambat fagositosis;
- c. Yop O/YpkA adalah treonin kinase yang menyebabkan apoptosis makrofag; menargetkan protein pengatur aktin dan mempertahankan Rho

GTPase tidak aktif melalui guanine nucleotide dissociation inhibitor (GDI)

- d. YopK adalah faktor terkait virulensi tertentu yang memodulasi tingkat injeksi Yops lain dari dalam sel inang dan juga menghambat aktivasi inflamasi
- e. Yop J/P adalah protease sistein yang menghambat TNF-alpha dengan bertindak untuk mendeubiquitinasi protein sehingga mengakibatkan penghambatan faktor nuklir-kB (NF-kB) dan juga menginduksi apoptosis makrofag;
- f. Yop T adalah sitotoksin yang mengganggu filamen aktin; membelah dan melepaskan Rho GTPase yang terikat membrane
- g. Yop M transit ke inti sel mengikat caspase-1 untuk menangkap perakitan dan aktivasi [45] dan berperilaku sebagai nukleomodulin memodifikasi level mRNA Interleukin-10. Ini juga merupakan ligase ubiquitin E3 yang menargetkan NLRP3 dan memicu nekrosis sel inang

Pada percobaan infeksi pada tikus, strain *Yersinia pestis* yang sepenuhnya virulen dan varian pYV-negatif menginduksi produksi IL-17, namun infeksi pYV-negatif menghasilkan lebih banyak leukosit polimorfonuklear (PMN) pada bubo dengan jumlah bakteri yang lebih sedikit, yang menunjukkan bahwa pYV menekan respons PMN yang kuat (Suzanne Chanteau, 2003).

3. **Pla**

Plasmid kecil berukuran 9,5 kb mengkode Pla, yang merupakan *outer membrane aspartate protease*. Protein ini dianggap sebagai faktor virulensi utama terhadap bubonic dan pneumonia pes. Pada suhu

37°C, protein ini mengubah plasminogen menjadi plasmin, yang bersifat fibrinolitik pada hewan pengerat atau manusia untuk melisiskan bekuan fibrin. Lisisnya bekuan fibrin di lokasi gigitan kutu dapat melepaskan *Y. pestis* untuk lebih mudah bermigrasi ke kelenjar getah bening. Pla juga mengikat dan memotong komponen matriks ekstraseluler, seperti fibronektin dan laminin, sehingga meningkatkan kemampuan bakteri untuk menyebar di jaringan hewan setelah bakteri tersebut masuk melalui gigitan kutu. Pla, dan juga F1, dapat dilepaskan oleh bakteri ke dalam jaringan selama pertumbuhan melalui vesikel membran luar, yang terbentuk pada permukaan bakteri dalam kultur. Lebih lanjut, Pla menghambat cathelicidin peptida antimikroba kationik dalam sekresi paru, dan hal ini memungkinkan *Y. pestis* menjadi patogen yang kuat di paru-paru. Pla memecah C3 dari sistem komplemen sehingga mengurangi efek kemoatraksi leukosit ke tempat infeksi. Fungsi lain dari Pla menyebabkan penataan ulang aktin (Eddy et al., 2014; Galván et al., 2008; Lahteenmäki et al., 1998; Liszewski et al., 2008).

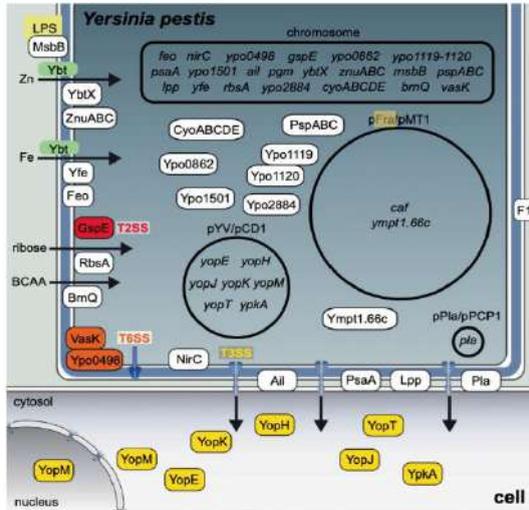


Fig. 2. *Yersinia pestis* virulence determinants. *Y. pestis* requires the three well-characterized virulence plasmids pYV/pCD1, pPla/pPCP1 and pFra/pMT1, as well as chromosomally-encoded virulence factors to cause disease. Examples of cytoplasmic, cell-surface associated and secreted virulence factors are shown.

4. Toksin Murine

Plasmid berukuran 100 kb mengkode toksin murine, disebut demikian karena awalnya digambarkan mematikan bagi tikus. Namun ternyata diketahui toksin ini merupakan fosfolipase D yang berperan penting dalam penularan kutu dengan membiarkan bakteri setelah tertelan bertahan hidup dan berkembang biak di usus tengah kutu (Hinnebusch et al., 2002; Jarrett et al., 2004).

5. Pigmentation (Pgm) locus termasuk hms dan Ybt

Y. pestis yang virulen membutuhkan zat besi untuk pertumbuhannya dan menggunakan locus *pgm* untuk menyerap hemin, yang mengandung zat besi besi dalam bentuk ferriprotoporphyrin klorida. Disebut locus pigmentasi karena bertanggung jawab mengikat pewarna merah Kongo pada media kultur serta hemin.

Penyimpanan hemin diatur oleh lokus *hms*, yang baru-baru ini terbukti diperlukan untuk transmisi kutu yang efisien karena gen *hms* mengarahkan pengembangan biofilm yang diproduksi oleh *Y. pestis* di proventrikulus kutu. Lokus *pgm* juga mengkodekan sistem transportasi besi yang bergantung pada siderofor *Ybt*. Siderofor ini penting untuk menghilangkan zat besi dari protein inang yang mengkhelat besi atau heme. Gen lain dalam HPI pada locus *hms* adalah *RipA*, yang memungkinkan *Y. pestis* bertahan hidup dalam makrofag yang teraktivasi (Geoffroy et al., 2000; Jarrett et al., 2004; Line Pujol et al., 2005).

6. **Anti Phagositic Antigen (Psa)**

Psa merupakan struktur fimbrial yang diekspresikan pada suhu 37°C dalam medium asam. Dikodekan oleh gen yang terdapat di kromosom, *Psa* memiliki struktur permukaan dan fungsi yang mirip dengan antigen *F1* namun bertindak secara independen dari *F1* (Huang & Lindler, 2004).

7. **Lipopolisakarida (LPS)**

Gen yang ada di dalam kromosom *Y. pestis* mengkodekan LPS yang tidak memiliki rantai samping *O*. Sehingga Ketika ditumbuhkan pada media agar tampak kasar. Molekul pendek LPS mengandung lipid *A* yang sepenuhnya toxic yang terdiri dari tulang punggung disakarida yang melekat pada asam lemak rantai pendek dan gugus fosfat, yang dapat menyebabkan demam dan syok septik, dan inti oligosakarida yang mencakup asam keto-deoksioktanoat (KDO) dan heptosa. LPS yang pendek ini disebut lipooligosakarida (LOS), menempel pada reseptor yang disebut nonintegrin pengambil molekul adhesi antar sel spesifik sel dendritik (DC-SIGN) yang

ada pada sel dendritik dan makrofag. Sel-sel ini mengangkut *Y. pestis* ke kelenjar getah bening dan, dengan demikian, keduanya menyajikan antigennya ke sistem kekebalan tubuh dan memicu peradangan bubo. Resistensi terhadap pelisisan yang dimediasi komplemen juga dikaitkan dengan peningkatan kandungan N-asetil-glukosamin dalam inti oligosakarida. Resistensi terhadap antibiotik kationik polimiksin B merupakan ciri umum *Y. pestis* yang virulen, dan resistensi ini lebih besar ketika bakteri ditumbuhkan pada suhu 25°C dibandingkan pada suhu 37°C, menghasilkan lipid A dengan lebih banyak (Anisimov et al., 2005). Bakteri yang tumbuh pada suhu yang lebih rendah juga menghasilkan lipid A dengan lebih banyak asilasi tulang punggung disakarida oleh asam lemak, dan lipid A ini menstimulasi makrofag untuk menguraikan lebih banyak TNF-alpha dibandingkan lipid A dari bakteri yang tumbuh pada suhu 37°C. Dalam percobaan dengan bakteri selain *Y. pestis*, aktivitas Pla terbukti memerlukan LPS kasar, sedangkan antigen O dari LPS halus menghambat aktivitas Pla (Kawahara et al., 2002).

8. **Outer Membrane Protein dalam Family Ail**

Protein Ail dikodekan didalam kromosom *Y. pestis* yang memberikan resistensi terhadap pelisisan yang dimediasi oleh komplemen, sehingga memungkinkan *Y. pestis* bertahan hidup di jaringan mamalia seperti darah dan ditularkan oleh kutu yang menelan darah yang mengandung *Y. pestis*. Protein ini penting untuk virulensi karena Gram-negatif batang yang tidak memiliki rantai samping O biasanya rentan terhadap lisis yang diperantarai komplemen sehingga tidak dapat menyebabkan sepsis (Bartra et al., 2008b).

9. **Non-fimbrial Adhesin dalam operon yadBC**

Protein diyakini penting pada tahap awal pathogenesis, protein ini menempel pada sel epitel dan makrofag. Bakteri mutan yang kehilangan protein ini menunjukkan lebih sedikit invasi ke sel epitel dan mengurangi tingkat kematian pada tikus ketika disuntikkan secara subkutan (Forman et al., 2008) .

10. **Outer Membrane Lipoprotein Braun (Lpp)**

Lipoprotein pada membran luar *Y. pestis* menyebabkan syok septik. Mutan *Y. pestis* yang kehilangan Lpp menunjukkan penurunan virulensi pada tikus yang terinfeksi melalui rute parenteral dan intranasal (Sha et al., 2008).

Patogenisitas Yersinia Pestis

Infeksi *Y. pestis* terjadi melalui gigitan kutu atau droplet melalui jalur pernafasan. Transisi ini terjadi secara cepat dimulai dari tidak adanya respon imun dan gejala klinik, inflamasi *burst* dan sepsis dengan banyaknya bakteri di dalam tubuh. Periode ini disebut dengan *phase pre inflamasi*, yang selanjutnya bermigrasi kedalam kelenjar getah bening (*bubonic plaque*) atau paru-paru (*pneumonic plaque*) untuk bereplikasi secara diam-diam.

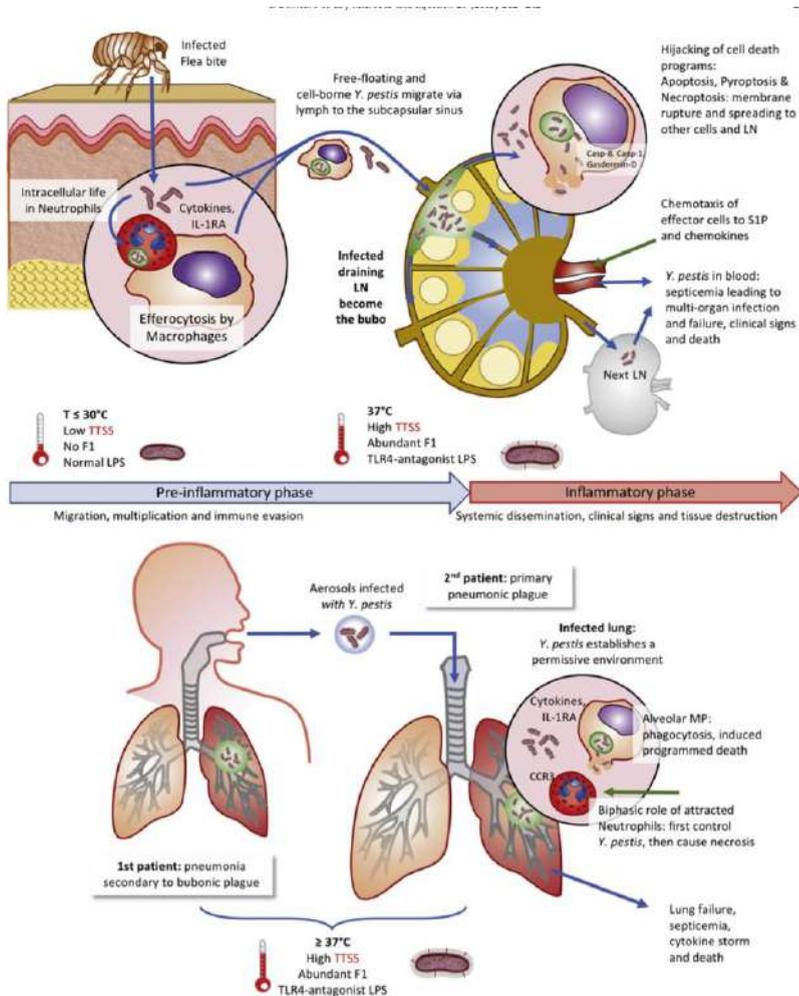
Ketika terjadi gigitan kutu yang mengandung *Y. pestis*, sel Neutrofil adalah garis pertahanan awal dari sistem imun bawaan dan menimbulkan peradangan di tempat terjadinya gigitan. *Y. pestis* dapat dieliminasi secara efektif ketika difagosit oleh sel netrofil, namun Ketika difagositosis oleh makrofag dapat bertahan didalam sel makrofag dan bereplikasi didalamnya (*Y. pestis* yang pada T3SSnya belum diregulasi, dapat bertahan dan bereplikasi di sel netrofil). *Y. pestis* di dalam makrofag bertahan hidup di autofagosom dan menghambat pematangan fagosom. Terjadi proses eferositosis, yaitu

Ketika makrofag memfagosit sel netrofil yang terinfeksi. Ketika proses tersebut, terjadi pelepasan IL-1RA, sitokin yang memberikan efek anti inflamasi dengan memblokir sinyal IL-1R1.

Y. pestis selanjutnya bermigrasi ke kelenjar getah bening melalui mekanisme yang belum secara pasti diketahui, ada beberapa perkiraan yaitu, bakteri dapat masuk ke kelenjar getah bening karena adanya dorongan dari kelenjar getah bening dan pengangkutan intraseluler oleh sel dendritik dan monosit yang didorong oleh sphingosine-1-phosphate (SIP) menuju kelenjar getah bening.

Di dalam kelenjar getah bening yang terinfeksi, *Y. pestis* mengaktifkan beberapa jalur kematian sel. T3SS YopJ menginduksi apoptosis sel makrofag, suatu mekanisme non inflamasi yang diperlukan untuk infeksi bakteri sistemik. Nekroptosis dan rusaknya membrane sel menyebabkan pelepasan bakteri dan selanjutnya ditangkap oleh fagosit yang tertarik secara kemotaktik oleh SIP. Ketika *Y. pestis* ditemukan banyak di darah menyebabkan infeksi dan kegagalan beberapa organ, tanda-tanda klinis dan menyebabkan kematian.

Tahap pre-inflamasi dari pes pneumonia memberikan lingkungan yang permisif untuk pertumbuhan *Y. pestis*. Makrofag alveolar menjadi target pada awal infeksi. Pelepasan Inflammasome depend IL-1b/IL-18 terjadi setelah bakteri masuk ke paru-paru, namun gagal menyebabkan inflamasi karena secara bersamaan juga terbentuk IL-1RA yang memblokir reseptor IL-1 dan akhirnya menyebabkan nekrosis paru-paru (Demeure et al., 2019) .



Gambar 12.3 Transmisi dan Migrasi *Yersinia pestis*.

Manifestasi klinik *Yersinia Pestis*

Pes Bubonik

Pes ini bentuk klinis penyakit yang paling umum, terjadi pada sekitar 80% kasus yang dilaporkan. Setelah gigitan kutu atau inokulasi bakteri pada kulit dari penanganan jaringan hewan, organisme bermigrasi ke kelenjar getah bening terdekat, di mana mereka berkembang biak dan menimbulkan peradangan yang menyebabkan demam

dan kelenjar getah bening yang bengkak, nyeri, dan lunak, yang disebut bubo. Di sekitar kelenjar getah bening terjadi edema akibat terhambatnya aliran limfatik. Kulit di atasnya sering terasa hangat dan eritematosa. Lokasi bubo adalah, dari yang paling umum hingga yang paling jarang terjadi, femoralis, inguinal, aksila, serviks, dan supraklavikula. Gejala lain yang terkadang menyertai penyakit pes adalah menggigil, sakit kepala, lemas, mialgia, anoreksia, mual, muntah, dan diare. Manifestasi kulit muncul pada sekitar seperempat kasus dalam bentuk pustula atau eschar di lokasi dugaan gigitan kutu. Beberapa pasien mengalami ruam petekie dan purpura akibat vaskulitis dan koagulasi intravaskular diseminata. Perubahan kulit ini jarang berkembang menjadi nekrosis kulit dan gangren yang mengharuskan amputasi jari atau anggota tubuh beberapa minggu setelah pasien pulih dari infeksi akutnya. Beberapa pasien mengalami pneumonia sekunder beberapa hari setelah timbulnya bubo disertai batuk, sesak napas, nyeri pleuritik, dan hemoptisis. Lebih jarang, beberapa pasien mengalami meningitis beberapa hari setelah timbulnya bubo disertai sakit kepala, leher kaku, dan kebingungan mental. Bubo, pada sebagian kecil kasus, dapat bernanah dan secara spontan mengeluarkan nanah melalui kulit beberapa hari setelah timbulnya penyakit. Infeksi yang tidak diobati menyebabkan kematian pada sekitar 50% kasus dalam waktu sekitar 3-5 hari setelah timbulnya gejala dengan gambaran klinis syok septik, namun terapi antibiotik mengurangi angka kematian hingga sekitar 10%. Tanda-tanda vital biasanya menunjukkan peningkatan suhu, peningkatan denyut nadi dan laju pernapasan, serta penurunan tekanan darah. Tes darah sering kali menunjukkan peningkatan jumlah sel darah putih dengan peningkatan bentuk pita, penurunan jumlah trombosit, peningkatan konsentrasi kreatinin, dan peningkatan tes fungsi hati.

Pes Septikemia

Ketika bakteri pes yang diinokulasi melalui gigitan kutu atau penanganan jaringan hewan gagal terlokalisasi di kelenjar getah bening namun berkembang biak di jaringan lain untuk bersirkulasi dalam darah, bentuk septikemia berkembang. Bentuk klinis tanpa bubo ini sering kali tidak dikenali sampai dilakukan kultur darah karena merupakan penyakit demam nonspesifik. Gejala yang menyertainya mirip dengan penyakit pes, begitu pula perkembangan pneumonia sekunder dan meningitis. Di AS, sekitar 25% wabah bersifat septikemia dengan angka kematian 30-50%, lebih tinggi dibandingkan penyakit pes karena keterlambatan diagnosis dan pemberian antibiotik yang tepat kepada pasien. Pasien baru-baru ini di AS mengalami nyeri perut, tinja berdarah, hematemesis, infiltrat paru, hipoksemia, asidosis, trombositopenia, dan gagal ginjal (17, 58).

Pes Pneumonia

Pneumonia primer akibat menghirup droplet yang terinfeksi merupakan bentuk klinis yang paling langka. Tidak ada kasus penularan wabah pneumonia dari orang ke orang yang dilaporkan di AS sejak tahun 1924, namun 5 kasus terjadi pada orang yang menghirup sekret aerosol dari kucing rumahan yang sakit (29). Masa inkubasi rata-rata 3 hari. Semua pasien meninggal dalam waktu sekitar 3-5 hari setelah timbulnya gejala kecuali mereka segera diobati dalam waktu 24 jam setelah timbulnya gejala. Gejala khasnya adalah demam, menggigil, batuk, hemoptisis, dan nyeri dada pleuritik. Rontgen dada menunjukkan infiltrat atau konsolidasi lobar. Kematian terjadi setelah sianosis dan syok septik. Pneumonia sekunder pada pasien dengan penyakit pes lebih sering terjadi dibandingkan pneumonia primer dan muncul sebagai batuk dan infiltrasi paru beberapa hari setelah bubo berkembang.

Diagnosis Laboratorium Yersinia Pestis

1. Pemeriksaan Mikroskopis Spesimen Klinis

Spesimen seperti aspirasi bubo, nanah kulit, dahak dan ciran tulang belakang dilakukan pewarnaan gram. Hasil Pewarnaan menunjukkan bakteri Gram-negatif batang atau batang biru dengan pewarnaan Wayson. Batang biasanya menunjukkan warna yang lebih gelap di ujungnya sehingga memberikan ciri khas aksentuasi bipolar, atau tampilan seperti “peniti”.

2. Kultur Y. pestis

Spesimen ditumbuhkan pada media agar darah dan MacConkey dan diinokulasi ke dalam kaldu nutrisi untuk inkubasi pada suhu 37°C. Pewarnaan Gram akan menunjukkan basil Gram-negatif kecil. Karakteristik koloni berukuran kecil setelah 24 jam pertumbuhan dan mungkin memerlukan waktu 48-72 jam untuk menampilkan koloni negatif laktosa dengan tepi tidak beraturan.

Uji biokimia menunjukkan bahwa subkultur bersifat katalase-positif, oksidase-negatif, urease-negatif, indole-negatif, fenilalanin deaminase-negatif, rhamnose-negatif, dan ONPG (O-nitrophenyl-beta-D-galactopyranoside)-positif (64, 68).

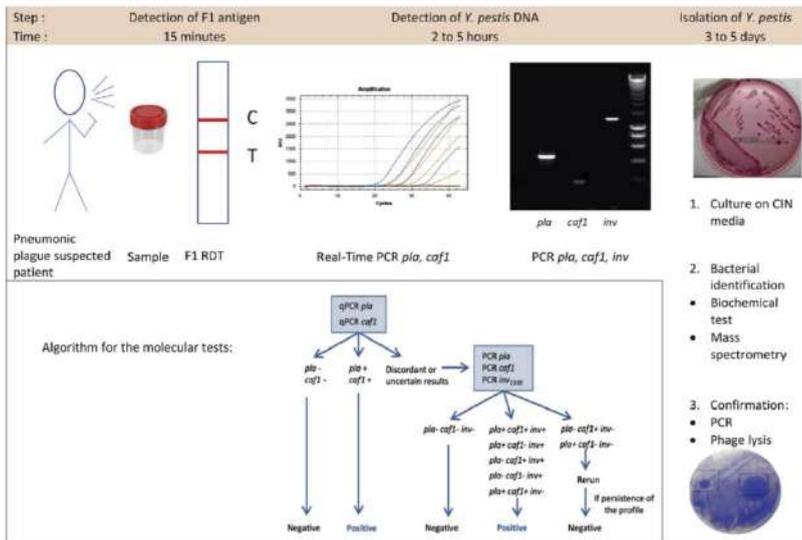
3. Imunodiagnosis

Pengujian secara Imunologi menggunakan res rapid antigen untuk mendeteksi antigen F1 didalam spesimen (19). ELISA juga digunakan untuk mengukur antibodi terhadap antigen F1 di kedua kelas antibody yaitu IgM dan IgG.

4. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Tes PCR menggunakan primer yang spesifik untuk antigen F1, Pla, dan toksin murine telah dikembangkan dan terbukti berguna sebagai tes yang spesifik dan cepat untuk diagnosis pes.

Skema diagnosis yersinia pestis disampaikan pada gambar 4:



Gambar 12.4. Diagnosis Pes: dahak dianalisis dengan rapid tes antigen; konfirmasi dilakukan melalui deteksi DNA *Y.pestis* menggunakan real time PCR yang menargetkan gen *pla* dan *caf1*, jika didapat hasil yang meragukan dilanjutkan dengan PCR yang menargetkan gen *pla*, *caf1* dan *inv*

Daftar Pustaka

- Achtman, M., Morelli, G., Zhu, P., Wirth, T., Diehl, I., Kusecek, B., Vogler, A. J., Wagner, D. M., Allender, C. J., Ryan Easterday, W., Chenal-Francisque, V., Worsham, P., Thomson, N. R., Parkhill, J., Lindler, L. E., Carniel, E., & Keim, P. (2004). *Microevolution and history of the plague bacillus, Yersinia pestis*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0408026101
- Achtman, M., Zurth, K., Morelli, G., Torrea, G., Guiyoule, A., & Carniel, E. (1999). *Yersinia pestis, the cause of plague, is a recently emerged clone of Yersinia pseudotuberculosis*. www.sanger.ac.uk/Projects/Ypestis
- Anisimov, A. P., Dentovskaya, S. V., Titareva, G. M., Bakhteeva, I. V., Shaikhutdinova, R. Z., Balakhonov, S. V., Lindner, B., Kocharova, N. A., Senchenkova, S. N., Holst, O., Pier, G. B., & Knirel, Y. A. (2005). Intraspecies and temperature-dependent variations in susceptibility of *Yersinia pestis* to the bactericidal action of serum and to polymyxin B. *Infection and Immunity*, 73(11), 7324–7331. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.11.7324-7331.2005>
- Bartra, S. S., Styer, K. L., O'Bryant, D. M., Nilles, M. L., Hinnebusch, B. J., Aballay, A., & Plano, G. V. (2008a). Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the ail outer membrane protein. *Infection and Immunity*, 76(2), 612–622. <https://doi.org/10.1128/IAI.01125-07>
- Bartra, S. S., Styer, K. L., O'Bryant, D. M., Nilles, M. L., Hinnebusch, B. J., Aballay, A., & Plano, G. V. (2008b). Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the ail outer membrane protein. *Infection and Immunity*, 76(2), 612–622. <https://doi.org/10.1128/IAI.01125-07>
- Brubaker, R. R. (2003). Interleukin-10 and inhibition of innate immunity to *Yersinia*: Roles of Yops and LcrV (V antigen). In *Infection and Immunity* (Vol. 71, Issue 7, pp. 3673–3681). <https://doi.org/10.1128/IAI.71.7.3673-3681.2003>

- Demeure, C. E., Dussurget, O., Mas Fiol, G., Le Guern, A. S., Savin, C., & Pizarro-Cerdá, J. (2019). *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. In *Genes and Immunity* (Vol. 20, Issue 5, pp. 357–370). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0065-0>
- Eddy, J. L., Gielda, L. M., Caulfield, A. J., Rangel, S. M., & Lathem, W. W. (2014). Production of outer membrane vesicles by the plague pathogen *Yersinia pestis*. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107002>
- Forman, S., Wulff, C. R., Myers-Morales, T., Cowan, C., Perry, R. D., & Straley, S. C. (2008). yadBC of *Yersinia pestis*, a new virulence determinant for bubonic plague. *Infection and Immunity*, 76(2), 578–587. <https://doi.org/10.1128/IAI.00219-07>
- Galván, E. M., Lasaro, M. A. S., & Schifferli, D. M. (2008). Capsular antigen fraction 1 and Pla modulate the susceptibility of *Yersinia pestis* to pulmonary antimicrobial peptides such as cathelicidin. *Infection and Immunity*, 76(4), 1456–1464. <https://doi.org/10.1128/IAI.01197-07>
- Geoffroy, V. A., Fetherston, J. D., & Perry, R. D. (2000). *Yersinia pestis* YbtU and YbtT Are Involved in Synthesis of the Siderophore Yersiniabactin but Have Different Effects on Regulation. In *INFECTION AND IMMUNITY* (Vol. 68, Issue 8). www.genome.wisc.edu
- Hinnebusch, B. J., Rudolph, A. E., Cherepanov, P., Dixon, J. E., Schwan, T. G., & Forsberg, Å. (2002). Role of *Yersinia murine* toxin in survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector. *Science*, 296(5568), 733–735. <https://doi.org/10.1126/science.1069972>
- Huang, X. Z., & Lindler, L. E. (2004). The pH 6 antigen is an antiphagocytic factor produced by *Yersinia pestis* independent of *Yersinia* outer proteins and capsule antigen. *Infection and Immunity*, 72(12), 7212–7219. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.12.7212-7219.2004>

- Jarrett, C. O., Deak, E., Isherwood, K. E., Oyston, P. C., Fischer, E. R., Whitney, A. R., Kobayashi, S. D., Deleo, F. R., & Hinnebusch, B. J. (2004). *Transmission of Yersinia pestis from an Infectious Biofilm in the Flea Vector*. <http://jid.oxfordjournals.org/>
- Kawahara, K., Tsukano, H., Watanabe, H., Lindner, B., & Matsuura, M. (2002). Modification of the structure and activity of lipid A in *Yersinia pestis* lipopolysaccharide by growth temperature. *Infection and Immunity*, 70(8), 4092–4098. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.8.4092-4098.2002>
- Lahteenmäki, K., Lahteenmä, L., Lahteenmäki, L., Virkola, R., Saré N, A., Emoody, L., Emoody, E., & Korhonen, T. K. (1998). Expression of Plasminogen Activator Pla of *Yersinia pestis* Enhances Bacterial Attachment to the Mammalian Extracellular Matrix. In *INFECTION AND IMMUNITY* (Vol. 66, Issue 12).
- Line Pujol, C., Grabenstein, J. P., Perry, R. D., & Bliska, J. B. (2005). *Replication of Yersinia pestis in interferon-activated macrophages requires ripA, a gene encoded in the pigmentation locus*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0502849102
- Liszewski, M. K., Fang, C. J., & Atkinson, J. P. (2008). Inhibiting complement activation on cells at the step of C3 cleavage. *Vaccine*, 26(SUPPL. 8). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.001>
- Mueller, C. A., Broz, P., Müller, S. A., Ringler, P., Erne-Brand, F., Sorg, I., Kunh, M., Engel, A., & Cornelis, G. R. (2005). The V-antigen of *Yersinia* forms a distinct structure at the tip of injectisome needles. *Science*, 310(5748), 674–676. <https://doi.org/10.1126/science.1118476>
- Sha, J., Agar, S. L., Baze, W. B., Olano, J. P., Fadl, A. A., Erova, T. E., Wang, S., Foltz, S. M., Suarez, G., Motin, V. L., Chauhan, S., Kumpel, G. R., Peterson, J. W., & Chopra, A. K. (2008). Braun lipoprotein (Lpp) contributes to virulence of yersiniae: Potential role of Lpp in inducing bubonic and pneumonic plague. *Infection and Immunity*, 76(4), 1390–1409. <https://doi.org/10.1128/IAI.01529-07>

- Spyrou, M. A., Tukhbatova, R. I., Wang, C. C., Valtueña, A. A., Lankapalli, A. K., Kondrashin, V. V., Tsybin, V. A., Khokhlov, A., Kühnert, D., Herbig, A., Bos, K. I., & Krause, J. (2018). Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04550-9>
- Suzanne Chanteau, L. R. L. R. J. F. M. R. L. R. E. C. F. N. (2003). *Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague*. www.thelancet.com
- Zhou, H., Monack, D. M., Kayagaki, N., Wertz, I., Yin, J., Wolf, B., & Dixit, V. M. (2005). *Yersinia* virulence factor YopJ acts as a deubiquitinase to inhibit NF- κ B activation. *Journal of Experimental Medicine*, 202(10), 1327–1332. <https://doi.org/10.1084/jem.20051194>.

Profil Penulis



Fusvita Merdekawati, S.ST, MM, M.Si

Ketertarikan penulis terhadap ilmu Kesehatan sudah sedari kecil karena penulis dibersarkan dilingkungan keluarga Kesehatan. Akhirnya pada tahun 2023 penulis memutuskan untuk masuk di Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung, Jurusan Analis Kesehatan Prodi D3 kemudian melanjutkan studi D4 nya di jurusan yang sama dan lulus pada tahun 2009. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi dan berhasil menyelesaikan studi S2 di prodi MSDM Universitas Winaya Mukti dan S2 Bioteknologi Farmasi di Institut Teknologi Bandung pada tahun 2017. Penulis saat ini menjadi dosen tetap di Poltekkes Kemenkes Bandung. Dalam melaksanakan Tridharma Perguruan Tingginya penulis melakukan mengajar di bidang Biologi Molekuler dan Imunologi. Penulis juga aktif dalam melakukan penelitian yang didanai oleh Kementerian Kesehatan dan melakukan pengabdian kepada masyarakat. Selain itu penulis juga aktif dalam bidang organisasi seperti Aosisiasi Institusi Perguruan Tinggi Laboratorium Medik Indonesia (AIPTLMI), Komite OSCE Nasional (KONAS) dan sebagai editor dan reviewer pada Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat Poltekkes Kemenkes Bandung.

Email Penulis: fusvitamerdekawati@gmail.com

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Asep Dermawan, S.KM., M.Kes
Poltekkes Kemenkes Bandung

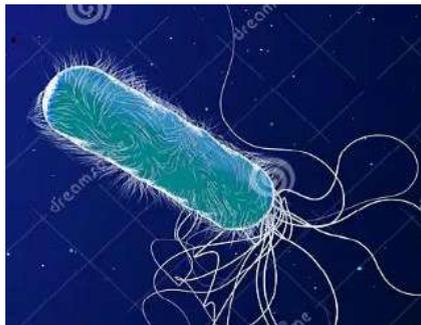
Pseudomonas aeruginosa ditemukan pada tahun 1882 merupakan salah satu flora normal usus dan kulit manusia serta patogen utama dalam genus *Pseudomonas*. *Pseudomonas aeruginosa* tersebar luas di alam dan biasanya ditemukan pada lingkungan yang lembab . Bakteri tersebut membentuk koloni yang bersifat saprofit pada manusia yang sehat, tetapi menyebabkan penyakit pada manusia dengan pertahanan tubuh yang tidak adekuat. Jadi merupakan patogen oportunistis. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri patogen nosokomial nomor empat yang paling banyak diisolasi dari semua infeksi yang didapat di rumah sakit. Infeksi yang terjadi pada darah, pneumonia, infeksi saluran kemih, dan infeksi sesudah operasi dapat menyebabkan infeksi berat yang dapat menyebabkan kematian.

Klasifikasi

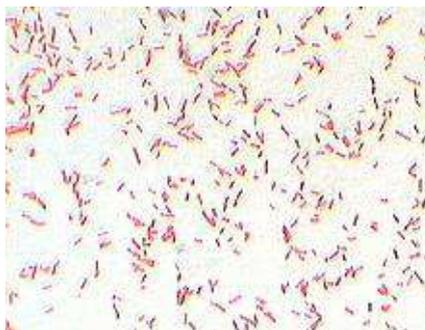
Ordo : Pseudomonadales
Famili : Pseudomonadaceae
Genus : *Pseudomonas*
Spesies : *Pseudomonas aeruginosa*

Morfologi dan Sifat Pertumbuhan

Bentuk batang, ukuran $0,6 \times 2 \mu\text{m}$, Gram negatif, susunan tunggal, berpasangan atau kadang-kadang membentuk rantai pendek, dapat bergerak aktif dengan flagel lofotrik.



Gambar 13.1 Pili dan flagel *Pseudomonas aeruginosa*
(<https://www.dreamstime.com/antibiotic-resistant-Pseudomonas>)



Gambar 13.2 Morfologi *P. aeruginosa* dengan Pewarnaan Gram

Dikutip dari: Bilder.

Tumbuh sangat subur pada berbagai macam media dan pada suhu 37°C - 42°C , obligat aerob. Membentuk pigmen hijau biru yang meresap ke dalam media, terdiri dari flourosein yang larut dalam kloroform. Bakteri ini hanya dapat menguraikan glukosa tetapi tidak gula-gula lain, membentuk enzim piosianase yang bersifat bakterisidal

terhadap Gram negatif lain. Beberapa strain membentuk pigmen coklat atau merah gelap (piorubin) dan hitam (piomelanin) ada juga yang tidak berpigmen. Bakteri ini membentuk koloni bulat, halus, basah kadang-kadang menghasilkan bau yang manis atau menyerupai anggur, beberapa strain mampu menghemolisis darah, berwarna pucat (non laktosa fermenter) pada agar Mac Conkey.

Aktifitas Biokimiawi

1. Asam terbentuk dari hasil oksidasi bukan fermentasi karbohidrat.
2. Tumbuh baik dalam media anorganik seperti simon sitrat dengan menggunakan sitrat sebagai sumber karbon satu-satunya.
3. Tidak membentuk indol dan H₂S
4. Uji MR dan VP negatif.
5. Uji oksidase positif, dipakai untuk membedakan strain yang tidak berpigmen. Untuk membedakan *P. aeruginosa* dengan *Pseudomonas* yang lain berdasarkan aktifitas biokimia dibutuhkan pengujian dengan berbagai substrat.

Struktur Antigen dan Toksin

Pili (*fimbriae*) menjalur dari permukaan sel dan membantu perletakan pada sel inang. Kapsul polisakarida membentuk koloni mukoid yang terlihat pada biakan hasil isolasi dari penderita fibrosis. Polisakarida bertanggungjawab pada sifat endotoksik *P. aeruginosa*. Kebanyakan isolat bakteri ini dari infeksi klinis menghasilkan enzim ekstra seluler: elastase, protease, dan hemolisi fosfolipase C yang tidak tahan panas serta suatu glikolipid yang tahan panas.

Diagnosis Laboratorium

1. Bahan Pemeriksaan :

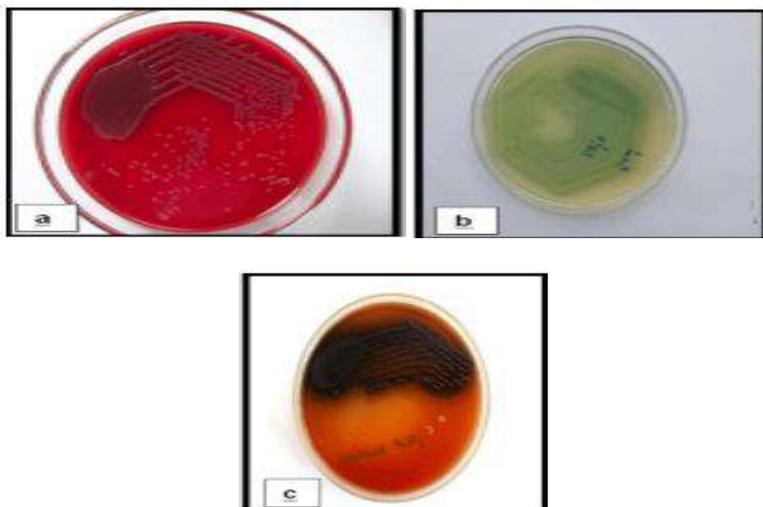
Lesi kulit, nanah, urin, darah, CSF, sputum, dan bahan lain sesuai jenis infeksi.

2. Sediaan apus diwarnai dengan Gram :

Bentuk batang, Gram negatif yang sulit dibedakan dengan bentuk batang Gram negatif bakteri enterik lain.

3. Biakan :

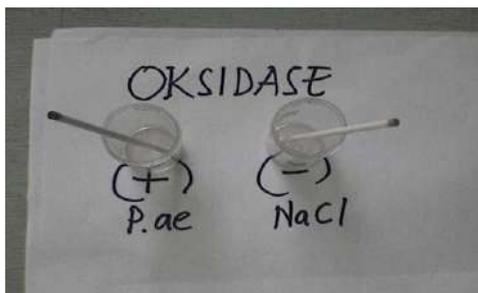
Bahan dikultur pada AD, Agar Nutrien dan agar MC, bakteri tumbuh dengan mudah pada AD kadang-kadang menyebabkan hemolisis, pada agar MC tidak meragikan laktosa, sering timbul pigmen berwarna hijau yang meresap pada media.



Gambar 13.3 Pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* pada media kultur; a): Agar darah: koloni beta-hemolitik yang besar, tidak beraturan, dan berwarna-warni; b): Agar nutrien : koloni besar dan tidak beraturan dengan pigmen menyebar kehijauan; c): Agar Mac Conkey: koloni besar, tidak beraturan, tidak dapat memfermentasi laktosa

Uji Biokimia :

Oksidase positif, bergerak, Hanya dapat memfermentasi glukosa gula-gula lainnya tidak difermentasi, Sitrat positif; Urease, indol, MR, VP, dan H₂S negatif. ^{5,13}



13.4 Hasil uji oksidase *P. aeruginosa*

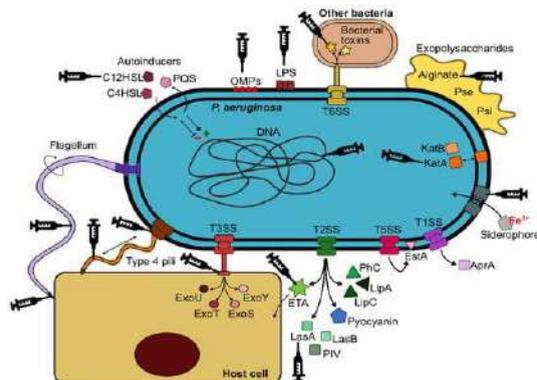


13.5 Hasil uji biokimia *P. aeruginosa*

Faktor Virulensi *P. aeruginosa* dan Adaptasi Terhadap Lingkungan Paru

P. aeruginosa memiliki banyak faktor virulensi yang berkontribusi terhadap patogenesisnya. Lipopolisakarida (LPS) adalah komponen struktural utama dan elemen pelindung selebaran eksternal di membran luar (OM). Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan karena sifat endotoksik lipid A, memediasi interaksi dengan reseptor inang, dan mungkin memainkan peran tidak langsung dalam perlekatan sel inang. Hal ini juga mempengaruhi resistensi terhadap

antibiotik dan pembentukan vesikel membran luar (OMVs) dan biofilm . OM juga mengandung serangkaian protein (OMPs) yang terlibat dalam berbagai fungsi, seperti pertukaran nutrisi, resistensi antibiotik atau adhesi, meskipun sebagian besar masih belum diketahui . Flagel kutub tunggal *P. aeruginosa* sangat penting untuk kolonisasi inang. Hal ini terutama bertanggung jawab untuk berenang dan berkerumun, yang terkait erat dengan sinyal kemotaksis. Ia juga berpartisipasi dalam adhesi bakteri ke permukaan inang melalui musin MUC1 dan glikotipe Lewis x . Pili tipe IV (T4P) adalah pelengkap yang dapat ditarik dan terletak di kutub, penting untuk memulai infeksi dengan mengendalikan motilitas kedutan dan perlekatan pada sel inang . Flagel, T4P, dan adhesin lainnya merupakan faktor kunci dalam pembentukan biofilm *P. aeruginosa* yang kuat, yang merupakan tantangan besar dalam pengobatan karena tingginya resistensi terhadap antibiotik, desinfektan, dan respons imun inang. Eksopolisakarida (alginat, Psl dan Pel) juga berkontribusi pada matriks biofilm, mengganggu pembersihan bakteri, dan mendorong terjadinya infeksi kronis dan sangat bandel.



Gambar 13.6 Faktor virulensi *P. aeruginosa* utama yang terlibat dalam patogenesis selama infeksi paru. Komponen yang disekresikan melalui jarum suntik telah dinilai sebagai antigen vaksin.

***Pseudomonas Aeruginosa* Multiresisten**

P. aeruginosa dikenal karena kemampuannya bertahan terhadap berbagai jenis antiseptik ataupun antibiotika, oleh karena itu *P. aeruginosa* dipandang sebagai patogen yang berbahaya dan mematikan. Bakteri tersebut secara alami resisten berbagai macam antibiotika karena memiliki membran luar yang membatasi pemasukan antibiotika ke dalam membran sitoplasma karena antibiotika harus berdifusi terlebih dahulu melalui pori-pori yang terdapat pada membran luar. Kecenderungan untuk berkolonisasi pada permukaan membentuk suatu biofilm mengakibatkan sel-selnya tahan terhadap antibiotika. *P. aeruginosa* mempunyai plasmid yang resisten terhadap antibiotika dan mampu mentransfer gen-gennya melalui proses transduksi dan konjugasi bakteri. Hanya sedikit antibiotika yang efektif dapat melawan *P. aeruginosa* antara lain fluoroquinolones, gentamicin, sefalosporin, dan imipenem.

Kebutuhan nutrisi minimal ditunjukkan dengan kemampuannya tumbuh dalam air destilasi serta toleransi yang luas terhadap berbagai kondisi fisik lingkungan yang pada gilirannya dapat berperan sebagai patogen oportunistik.

P. aeruginosa dapat bertindak sebagai patogen nosokomial. Berdasarkan hasil survey tahunan infeksi nosokomial yang dilakukan CDC dari 1990 hingga 1996, bakteri tersebut menempati posisi kedua sebagai penyebab pneumonia nosokomial, ketiga infeksi saluran kemih dan keempat infeksi pasca bedah.

Resistensi terhadap zat-zat anti mikroba akan mengakibatkan masalah klinis dan kesehatan masyarakat pada umumnya. Bakteri ini secara alami resisten terhadap beberapa jenis antibiotika karena memiliki membran yang relatif impermeabel. Sifat permeabilitas membran ini dipengaruhi oleh mekanisme resistensi terhadap senyawa beta laktam oleh enzim beta laktamase.

Daftar Pustaka

- Bibiana, W.Lay.(1994). *Analisis Mikroba di Laboratorium*. PT Raja Grafindo Persada Jakarta: PT . R.G.P
- Brody, T. M; Joseph Larner and Kenneth P. Minneman. (1998). *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*, 3rd ed Mosby-Year Book Inc, Missouri, P. 641-717.
- Capuccino, J. G dan Sherman, N. (2001). "Microbiology" a Laboratory Manual. Edisi ke-6 an Francisco: Benjamin Cummings.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). 2000. *Determination of minimum Inhibitory Concentrations (MICs) of Antibacterial Agent by agar dilution*. Clinical Microbiology and Infection, volume 6 Number 9, September 2000.
- Holt, Jhon G; Krieg, Noel R; Sneath, Peter H. A; dll. (1994). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology Ninth Edition*. The William & Wilkins Company.
- Forbes. A. B. (2002). *Diagnostic Microbiology: Bailey & Scoot's*, 11th edition, Mosby, Missouri.
- Jawetz, Melnick & Adelberg. (2002). *Mikrobiologi Kedokteran*. Penerbit Salemba Medika, Jakarta.
- Koneman, E. et. al. (1997). *Basic Bacteriology, Concept of Virulence, and Tecnologic Adances in Clinical Microbiology: an Oerview*. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins.
- Lavinson. W and Jawetz. E. (2003). *Medical Microbiology and Imonology*. 7th International. Edition McGraw-Hill. Higher Education. USA.
- Levinson. W, Jawetz. E,(2003). *Medical Microbiology & Immunology Chapter 18*. Page : 130-131. International edition Mc Graw Hill San Francisco, California.
- Mims, dkk. (1999). *Medical Microbiology*. 2nd edition. Mosby. Missouri.

Mejias Meite Seinz et. All. Understanding *Pseudomonas aeruginosa*-Host Interactions: The Ongoing Quest for an Efficacious Vaccine www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2617

<https://microbeonline.com/imvic-tests-principle-procedure-and-results/>

Oxoid, Lactose broth, [http://www.oxod.com / UK /blue /prod_detail/prod_deail.asp?pr=CM0137&c=UK&lang=EN](http://www.oxod.com/UK/blue/prod_detail/prod_deail.asp?pr=CM0137&c=UK&lang=EN)

Prescott. L, dkk. (2003). *Microbiology*. 5th International Edition McGraw-Hill. Higher Education. USA.

Rowland, Sharon et. al. (1994). *Pathogenic and Clinical Microbiology, a laboratory Manual*. New York : Little, Brown and Company.

Tortora, dkk.(2004). *Microbiology an Introduction*. 8th Edition. Pearson. Benjamin Cummings.

Profil Penulis



Asep Dermawan, S.K.M., M.Kes

Penulis di lahirkan di Bandung pada tanggal 21 Oktober 1966. Saat ini penulis tinggal di Kp. Pintuaer, Rancaekek Kulon, Rancaekek, Kabupaten Bandung. Pendidikan tinggi ditempuh mulai dari D-III Akademi Analis Kesehatan Depkes RI Bandung (lulus 1990), S-1 meraih gelar, S.KM di Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Dipenogoro Semarang (lulus 2002). S-2 pascasarjana di Universitas Padjadjaran Bandung, peminatan IKD-Mikrobiologi (lulus 2010), dan meraih gelar M.Kes. dari IKIP Bandung, memperoleh ijazah Akta Mengajar (lulus 2005). Aktivitas penulis saat ini adalah mengajar pada jenjang Diploma III dan Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medik Jurusan TLM, Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung. Penulis memiliki kepakaran dibidang Mikrobiologi . untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakaran tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi . Penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan manfaat dan kontribusi positif bagi bangsa dan negara tercinta khususnya di bidang mikrobiologi.

Email Penulis: dermawanasep33@gmail.com

- 1 *STAPHYLOCOCCUS SPP.*
Umarudin
- 2 *STREPTOCOCCUS SP.*
I Gede Angga Adnyana
- 3 *ESCHERICHIA COLI (E.COLI)*
Rohayati
- 4 *SALMONELLA SP.*
Nangsih Sulastri Slamet
- 5 *SHIGELLA SP*
Febri Sembiring
- 6 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*
Yasinta Rakanita
- 7 *VIBRIO CHOLERAЕ*
Ni Ketut Yuliana Sari
- 8 *CRONOBACTER SAKAZAKII*
Ayu Brenda Sumariangen
- 9 *PROTEUS VULGARIS*
Iis Kurniati
- 10 *HELICOBACTER PYLORI*
Yuliawati
- 11 *LACTOBACILLUS BULGARICUS*
Anak Agung Ayu Putri Permatasari
- 12 *YERSINIA PESTIS*
Fusvita Merdekawati
- 13 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
Asep Dermawan

Editor:

Hairil Akbar

Untuk akses **Buku Digital**,
Scan **QR CODE**



Media Sains Indonesia
Melong Asih Regency B.40, Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
Email : penerbit@medsan.co.id
Website : www.medsan.co.id



ISBN 978-623-195-690-3 (PDF)



9 786231 956903