



KEANEKARAGAMAN GENETIK *Salmonella typhi*

Darmawati, S.^{*}
Analisis Kesehatan FIKKES UNIMUS

ABSTRACT

Strain the bacteria *Salmonella typhi* (*S. typhi*) is also called *Salmonella choleraesuis* serovar *typhi*, *Salmonella serovar typhi*, *Salmonella enterica* serovar *typhi* including members familia *Enterobacteriaceae*, have O antigen (somatic), H antigen (flagel) and capsule antigen (Vi), wide-spread around the world. *S. typhi* have the genetic diversity that can be shown that the difference in sensitivity towards antibiotics that describes the plasmid profiles of differences, as well as the differences of each of ribotyping strain originating from a different area. By knowing the genetic diversity *S. typhi* bacterial strain can be used as a basis to track the epidemiology of cases of fever typhoid, in addition to the unique-with the unique nature of the bacterial strain can be used as a basis for identification and classification.

Keywords: *Salmonella typhi*, the genetic diversity

ABSTRAK

Strain bakteri *Salmonella typhi* (*S. typhi*) disebut juga *Salmonella choleraesuis* serovar *typhi*, *Salmonella serovar typhi*, *Salmonella enterica* serovar *typhi* termasuk anggota familia *Enterobacteriaceae*, memiliki antigen O (somatic), antigen H (flagel) dan antigen kapsul (Vi), tersebar luas di seluruh dunia. *S. typhi* mempunyai keaneka ragaman genetik yang dapat ditunjukkan dengan adanya perbedaan sensitivitas terhadap antibiotik yang menggambarkan adanya perbedaan profil plasmid, demikian pula dengan adanya perbedaan ribotyping dari setiap strain yang berasal dari daerah yang berbeda. Dengan diketahuinya keaneka ragaman genetik strain bakteri *S. typhi* dapat digunakan sebagai dasar untuk melacak epidemiologi dari kasus demam typhoid, disamping itu dengan adanya keunikan-keunikan sifat yang dimiliki oleh strain bakteri tersebut dapat digunakan sebagai dasar identifikasi dan klasifikasinya.

Kata Kunci: *Salmonella typhi*, Keanekaragaman Genetik

^{*} Analisis Kesehatan, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang

Salmonella typhi (*S. typhi*) disebut juga *Salmonella choleraesuis* serovar typhi, *Salmonella* serovar typhi, *Salmonella enterica* serovar typhi (Holt, *et al.*, 1994 dan Anonymous, 2001). *S. typhi* adalah strain bakteri yang menyebabkan terjadinya demam tipoid. Demam tipoid merupakan penyakit infeksi serius serta merupakan penyakit endemis yang serta menjadi masalah kesehatan global termasuk di Indonesia dan Negara-negara Asia Tenggara seperti Malaysia dan Thailand. Angka kejadian termasuk tertinggi di dunia yaitu antara 358-810/100.000 penduduk setiap tahun. Penyakit ini mempunyai angka kematian yang cukup tinggi, yaitu 1-5% dari penderita (Punjabi, 2004). Demam tipoid dapat terjadi pada semua umur, terbanyak pada usia 3-19 tahun, sekitar 77% dengan puncak tertinggi pada usia 10-15 tahun (Simanjuntak, 1993). Selain itu *S. typhi* dapat menyebabkan gastroenteritis (keracunan makanan) dan septikemia. Penyakit ini dianggap serius karena dapat disertai berbagai penyakit, kejadian demam typoid telah diperburuk dengan terjadinya peningkatan resistensi bakteri terhadap banyak antibiotik, meningkatnya jumlah individu yang terinfeksi HIV serta meningkatnya mobilitas pekerja migran dari daerah dengan insiden yang tinggi (Thong, *et al.*, 2000). Bakteri ini masuk melalui mulut bersama makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh bakteri tersebut dan hanyut ke saluran pencernaan, apabila bakteri berhasil mencapai usus halus dan masuk ke dalam tubuh mengakibatkan terjadinya demam tipoid.

S. typhi adalah strain bakteri anggota familia *Enterobacteriaceae*. Menurut *Kauffman-White Scheme* bahwa *S. typhi* dapat dikelompokkan ke dalam

serovar berdasarkan perbedaan formula antigen, yaitu berdasarkan antigen O (somatik), antigen Vi (kapsul) dan antigen H (flagel). Sedangkan spesifikasi formula antigen O dideterminasi dari komposisi dan struktur polisakarida selain itu formula antigen O dapat mengalami perubahan karena terjadinya lysogenik oleh phaga. Subdivisi serovar *S. typhi* dapat dilakukan berdasarkan biovar yaitu berdasarkan kemampuan untuk memfermentasikan xyloza, sehingga dapat dijumpai *S. typhi* xyloza positif dan *S. typhi* xyloza negatif, hal ini dapat digunakan sebagai marker epidemiologi (Holt, *et al.*, 1994; Brenner. *Et al.*, 1984). Selain itu subdivisi dari serovar dapat didasarkan pada resistensi terhadap antibiotik.

Darmawati (2005), Murini (1998), dan Eri (2006) menyatakan bahwa profil protein pilli dari *S. typhi* Isolat Rumah Sakit Kariadi Semarang, Isolat Rumah Sakit Sarjito dan Isolat Balai Laboratorium Kesehatan Yogyakarta sangat bervariasi meskipun diantaranya memiliki beberapa protein hemagglutinin sub unit pilli dengan berat molekul yang sama yaitu 36 dan 45 kDa. Selain itu Darmawati, S. dan Anwar, S. (2008) menyatakan bahwa hasil analisis profil protein pilli dari 26 strain *S. typhi* Isolat Jawa juga menunjukkan adanya variasi baik jumlah pita protein sub unit pilli yang terdiri dari 8-17 pita dengan BM tertinggi 200 kDa, terendah 10 kDa. Hal ini menunjukkan adanya variasi protein sub unit pilli yang dimiliki oleh 26 strain *S. typhi* Isolat Jawa. Dengan adanya variasi protein sub unit pilli yang dimiliki oleh 26 strain *S. typhi* Isolat Jawa menunjukkan adanya variasi genetik,

karena sintesis protein dikode oleh gen sebagai bagian dari DNA.

Oleh karena itu berdasarkan uraian di atas perlu dilakukan kajian keanekaragaman genetik *S. typhi* yang merupakan variasi gen atau genom yang dimiliki oleh setiap individu anggota spesies. Dengan diketahuinya variasi genetik *S. typhi* dapat diketahui pula keanekaragaman genetik *S. typhi* yang akhirnya dapat digunakan untuk klasifikasi dan identifikasi *S. typhi*.

Mikroskopis dan makroskopis *S. typhi*

S. typhi adalah bakteri yang selnya berbentuk batang berukuran $0,7-1,5\mu\text{m} \times 2,0-5,0\mu\text{m}$, bersifat Gram-negatif sehingga mempunyai komponen *outer layer* (lapisan luar) yang tersusun dari LPS (lipopolisakarida) dan dapat berfungsi sebagai endotoksin, bergerak dengan flagel peritrik, tidak membentuk spora. Pada media MacConkey koloni transparan karena bakteri tidak memfermentasikan laktosa, dengan diameter koloni 2-4 mm. Media MacConkey adalah media yang mengandung garam empedu dan kristal violet yang fungsinya dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram-positif. Selain itu media tersebut mengandung laktosa dan indikator neutral red yang dapat untuk menunjukkan terjadinya perubahan pH pada media sehingga dapat untuk membedakan antara bakteri yang memfermentasikan laktosa secara cepat, lambat atau tidak memfermentasikan laktosa. (Koneman, *et al.* 1992; Holt *et al.*, 1994; Talaro *et al.*, 2002). Selain itu bakteri *S. typhi* juga memiliki pilli atau fimbriae yang berfungsi untuk adesi pada sel *host* yang terinfeksi.

Pilli merupakan bentukan batang lurus dengan ukuran lebih pendek dan lebih kaku bila dibandingkan dengan flagella. Pilli tersusun atas unit protein yang disebut pillin, mempunyai struktur yang berbentuk pipa, mempunyai peran dalam proses konjugasi, sebagai reseptor bagi bakteriofag dan berperan pula dalam proses perlekatan (adesi) antara bakteri dengan permukaan sel inang. Oleh karena itu pilli mempunyai peran dalam proses patogenesis bakteri, selain itu pilli mampu menginduksi terbentuknya respon imun pada hewan yang terinfeksi.

Suatu bakteri dapat memiliki beberapa tipe pilli yang berbeda dalam panjang dan tebalnya, spesifisitas reseptornya. Banyak spesies bakteri dari familia *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *morganella*, *Yersinia*, *Serratia*) mempunyai pilli tipe 1 dan 3. pilli tipe 1 diklasifikasikan sebagai *mannose-sensitive hemagglutinin* (MSHA), yang mengadakan perlekatan pada sel yang mempunyai reseptor mannose-glycoprotein dan pilli tipe 3 sebagai pilli *mannose-resisten hemagglutinin* atau MRHA (Hornick, *et al.*, 1992).

Sifat fisiologis *S. typhi*

S. typhi adalah bakteri yang berdasarkan kebutuhan oksigen bersifat fakultatif anaerob, membutuhkan suhu optimal 37°C untuk pertumbuhannya, memfermentasikan D-glukosa menghasilkan asam tetapi tidak membentuk gas, oksidase negatif, katalase positif, tidak memproduksi indol karena tidak menghasilkan enzim tryptophanase yang dapat memecah tryptophan menjadi indol, methyl red (MR) positif menunjukkan bahwa fermentasi glukosa

menghasilkan sejumlah asam yang terakumulasi di dalam medium sehingga menyebabkan pH medium menjadi asam (pH=4,2), dengan penambahan indikator metyl red maka warna medium menjadi merah. Voges-Proskauer(VP) negatif, citrat negatif, menghasilkan H₂S yang dapat ditunjukkan pada media TSIA (Triple Sugar Iron Agar). Bakteri menghasilkan H₂S yang merupakan produk hasil reduksi dari asam amino yang mengandung sulfur, H₂S yang dihasilkan akan bereaksi dengan garam Fe dalam media yang kemudian menjadi senyawa FeS berwarna hitam yang mengendap dalam media. Urease negatif, nitrat direduksi menjadi nitrit, lysin dan ornithin dekarboksilase positif, laktosa, sukrosa, salisin dan inositol tidak difermentasi. Uji ONPG negatif karena tidak menghasilkan enzim beta galaktosidase sehingga bakteri tidak dapat memfermentasikan laktosa, oleh karena itu strain bakteri *S.typhi* termasuk anggota familia *enterobacteriaceae* yang bersifat tidak memfermentasikan laktosa (*non lactosa fermenter*), lipase dan deoksiribonuklease tidak diproduksi (Brenner, *et al.* 1984; Koneman, *et al.* 1992; Talaro *et al.*,2002).

Patogenitas *S. typhi*

Demam typhoid adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh bakteri *S. typhi*. Penyakit ini khusus menyerang manusia, bakteri ini ditularkan melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh kotoran atau tinja dari seseorang pengidap atau penderita demam typhoid. Bakteri *S.typhi* masuk melalui mulut dan hanyut ke saluran pencernaan. Apabila bakteri masuk ke dalam tubuh manusia, tubuh akan berusaha untuk mengeliminasinya. Tetapi bila bakteri dapat

bertahan dan jumlah yang masuk cukup banyak, maka bakteri akan berhasil mencapai usus halus dan berusaha masuk ke dalam tubuh yang akhirnya dapat merangsang sel darah putih untuk menghasilkan interleukin dan merangsang terjadinya gejala demam, perasaan lemah, sakit kepala, nafsu makan berkurang, sakit perut, gangguan buang air besar serta gejala lainnya.

Gejala klinik penyakit ini adalah demam tinggi pada minggu ke 2 dan ke 3, biasanya dalam 4 minggu gejala tersebut telah hilang, meskipun kadang-kadang bertambah lebih lama. Gejala yang lain yang sering ditemukan adalah anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit kepala, batuk, bradikardia (*slow heart rate*) dan konstipasi. Selain itu dapat dijumpai adanya pembesaran hati dan limpa, bintik rose sekitar umbilicus yang kemudian diikuti terjadinya ulserasi pada *Peyer patches* pada daerah ileum, yang kemudian diikuti terjadinya perdarahan karena terjadi perforasi. Masa inkubasi demam tipoid umumnya 1-3 minggu, tetapi bisa lebih singkat yaitu 3 hari atau lebih lama sampai dengan 3 bulan, waktu inkubasi sangat tergantung pada kuantitas bakteri dan *host factor* serta karakteristik strain bakteri yang menginfeksi. (Maier, *et al.*, 2000; Anonimous, 2001). Dosis infeksi rata-rata bagi manusia cukup 10⁶ organisme untuk menimbulkan infeksi klinik atau sub klinik. Pada manusia *S. typhi* dapat menimbulkan demam enterik, bakterimia dengan lesi lokal dan enterokolitis. Untuk diagnosis laboratorium antara lain dengan cara bakteriologik, serologi dan molekuler. Menurut Hatta *et al.*(2007) polymerase chain reaction (PCR) menggunakan satu pasang primer gen flagelin dapat

digunakan untuk identifikasi keberadaan *S.typhi* di dalam darah, urin dan feses, adapun sampel untuk identifikasi bakteri dapat berupa darah, urin, feses, sumsum tulang belakang. Menurut Talaro *et al.*(2002) bahwa untuk identifikasi strain bakteri anggota familia *Enterobacteriaceae* dapat dilakukan serangkaian uji biokimia IMViC (indol, metyl red, Voges Proskauer, citrat).

Struktur antigen *S.typhi*

S.typhi adalah bakteri enterik yang bersifat gram negatif, mempunyai antigen permukaan yang cukup komplek dan mempunyai peran penting dalam proses patogenitas, selain itu juga berperan dalam proses terjadinya respon imun pada individu yang terinfeksi. Antigen permukaan tersebut terdiri dari antigen flagel (antigen H), antigen somatik (antigen O) dan antigen kapsul atau antigen K (antigen Vi).

Antigen O disebut juga sebagai antigen dinding sel karena antigen tersebut adalah bagian *auter layer* dari dinding sel bakteri gram negatif. Antigen O tersusun dari LPS (Lipo Polisakarida) yang berfungsi pula sebagai endotoksin, resisten terhadap pemanasan 100°C, alcohol dan asam, reaksi aglutinasinya berbentuk butir-butir pasir (Joklik *et al.*, 1990).

Antigen H atau antigen flagel, antigen ini terdiri dari suatu protein yang dikode oleh gen *flg* yang berada pada lokus *fliC*. Antigen H bersifat termolabil dan dapat rusak oleh alcohol, pemanasan pada suhu di atas 60°C dan asam, dimana pada reaksi aglutinasinya berbentuk butir-butir pasir yang hilang bila dikocok. Antigen H terdiri dari 2 fase yaitu antigen H fase 1 (H1) dan antigen H fase 2 (H2) sehingga dapat dijumpai *S.typhi* serovar H1 dan

S.typhi serovar H 2. Sedangkan antigen H1 terdiri dari H1-d dan H1-j sehingga dapat dijumpai pula *S.typhi* serovar H1-d yang tersebar luas di seluruh dunia dan *S.typhi* serovar H-j yang hanya dijumpai di Indonesia. Strain bakteri *S.typhi* serovar H-j bersifat kurang motil pada media semi solid agar dan kurang invasive apabila dibandingkan dengan *S.typhi* serovar H-d (Grossman, *et al.*1995).

Antigen Vi atau antigen kapsul, yaitu antigen yang terdiri dari polimer polisakarida dan bersifat asam. Antigen Vi yang dimiliki oleh bakteri berfungsi sebagai antiopsonik dan antipagositik, ekspresi antigen tersebut dikode oleh gen *tvIA* yang berada di dalam lokus *via B*, tidak semua strain *S.typhi* mengekspresikan antigen Vi (Wain *et al.*,2005). Antigen ini mudah rusak oleh pemanasan selama 1 jam pada suhu 60°C, selain itu pada penambahan fenol dan asam., dimana pada reaksi aglutinasinya berbentuk seperti awan.

Untuk pencegahan terjadinya infeksi oleh *S. typhi* dengan mencegah terjadinya kontaminasi makanan dan air oleh binatang pengerat atau binatang lain, selain itu pencegahan yang paling efektif dengan mencegah terjadinya awal infeksi yaitu dengan vaksinasi.

Epidemiologi dan Kepekaan *S. typhi* terhadap Antibiotik

S.typhi tersebar luas di dunia, kasus yang ditimbulkan dapat terjadi secara sporadis pada daerah-daerah tertentu namun kebanyakan kasus dapat menggambarkan asal bakteri dari daerah endemik misalnya strain bakteri yang resisten terhadap banyak obat (MDR) tampak di beberapa area di dunia (Anonimous, 2001). Selain itu asal strain

bakteri *S.typhi* yang menyebabkan kasus demam typhoid di suatu daerah tertentu dan pada waktu tertentu pula dapat digambarkan dengan *ribotyping* dan *phage typing*. Strain bakteri *S. typhi* yang diisolasi dari daerah yang mengalami kasus demam typhoid secara sporadis dan yang diisolasi dari daerah endemis menunjukkan perbedaan jumlah rybotype dan phage type nya. Hal ini menunjukkan adanya keanekaragaman genetik pada strain bakteri *S.typhi* (Esteban, *et al.*, 1993; Ng, *et al.*, 1999; Thong, *et al.*, 2000; Martins, *et al.*, 2006).

S. typhi rentan terhadap chloramphenicol, ampicilin, amoxillin, TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole, bahkan jumlah strain yang resisten terhadap banyak antibiotik atau MDR (*multi-drug resistant*) meningkat (Anonymous, 2001; Thong, *et al.*, 2000). Resistensi strain bakteri terhadap antibiotik terjadi karena adanya suatu gen yang terdapat di dalam plasmid, selain itu plasmid juga mengandung gen yang mengkode enterotoksin, kapsul, hemolisin dan fimbriae. Plasmid adalah DNA ekstra kromosom yang berbentuk sirkuler yang dapat berpindah dari satu sel bakteri ke sel bakteri yang lain melalui pilli (fimbriae) yang disebut konjugasi (Talaro *et al.*, 2002). Sehingga plasmid dari strain bakteri yang diisolasi dari daerah yang sama dan dilakukan pada waktu yang sama pula menunjukkan profil plasmid yang homogen, analisis profil menggunakan pulsed-field gel electrophoresis atau PFGE (Thong, *et al.*, 2000).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonymous. 2001. *Salmonella typhi* – Material Safety Data Sheet-Infectious Substances. Public health Agency of Canada
- Brenner, D.J., Krieg, N.R., Staley, J.T. 1984. *Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology*. Second edition. Baltomor London. 416-429
- Darmawati, S. Dan Haribi, R, 2005. Analisis Profil Protein Pilli *Salmonella typhi* Isolat Rumah Sakit Kariadi Semarang. Jurnal Litbang Universitas Muhammadiyah Semarang, 3(2)
- Eri, DM., 2006. Efek Anti Bakteri RIP dari Biji *Momordica charantia* Terhadap *Salmonella typhi* dan *Eschericia coli*. Tesis. Program Studi Kedokteran Tropis. Program Pasca Sarjana. Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Esteban, E., Snipes, K., Hird, D., Kasten, R., Kinde, H. 1993. Use of Ribotyping for Characterization of *Salmonella* Serotypes. *Journal of Clinical Microbiology*. Feb.1993. American Society for Microbiology.
- Grossman, D A (DA); Witham, N D (ND); Burr, D H (DH); Lesmana, M (M); Rubin, F A (FA); Schoolnik, G K (GK); Parsonnet, J (J). 1995. Flagellar serotypes of *Salmonella typhi* in Indonesia: relationships among motility, invasiveness, and clinical illness. *The Journal of infectious diseases (J Infect Dis)*. United States. (171):212-216
- Hatta, M., Smits, Henk, L. 2007. Detection of *Salmonella typhi* by nested polymerase chain reaction in blood, urine, and stool samples. *The American journal of tropical medicine and hygiene (Am J Trop Med Hyg)*, published in United States.
- Holt, J.G., Noel, R.K., Peter, H.A., James, T.S., Stanley, T.W. 1994. *Bergey's manual of Determinative Bacteriology*. Ninth edition. Williams and Wilkins. Ballimore, Maryland USA. 186, 242
- Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Win, Jr. 1992. *Color Atlas and Textbook Of Diagnostic Microbiology*. Fourth edition. J.B. Lippincott Company. Philadelphia
- Maier, RM., Pepper, IL., Gerba, CP. 2000. *Environmental Microbiology*. Printed in the United States of Amerika.
- Martins, CHG., Santos, VR., Attie de Castro, F., fernandes, SA., Martinez, R. 2006. Ribotyping of *Salmonella enteridis* strains

- Reveals the spread of single genotype in the Brazilian city of Riberirao Preto. . J. Bras Patol. Med. Lab Vol 42 (1): 19-23
- Punjabi, N.H. 2004. Demam Tifoid dan Imunisasi Terhadap Penyakit ini. U.S. NAMRU-2, Jakarta. [http://www.papdi.Or.id/Imunisasi/demam typhoid dan imunisasi terh.htm](http://www.papdi.Or.id/Imunisasi/demam_typhoid_dan_imunisasi_terh.htm)
- Simanjuntak, C. 1993. Demam Typoid. Epidemiologi dan Perkembangan Penelitian. Cermin Dunia Kedokteran. Vol. 3:52-53
- Talaro, K.P. and Talaro, A. 2002. Foundations in Microbiology. Fourth edition. Mc Graw Hill. 612-617
- Thong, KL.; Bhutta, Z A; Pang, T., 2000. Multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype typhi are genetically homogenous and coexist with antibiotic-sensitive strains as distinct, independent clones. International journal of infectious diseases. Canada (4): 194-197
- Thong, KL., Altwegg, M., Pang, T. 2000. Comparative Analysis of *Salmonella typhi* by rRNA Gene Restriction and Phage Typhing. Pakistan Journal of Biological Sciences. 3 (5): 738-739
- Wain, J., Deborah, H., Afia, Z., Stephen, B., Satheesh, N., Claire K., Zulfiqar B., Gordon, D., and Rumina, H.. 2005. Vi Antigen Expression in *Salmonella enterica* Serovar Typhi Clinical Isolates from Pakistan. Journal of Clinical Microbiology p. 1158–1165 Vol. 43 (3):1158–1165