

## BAKTERI LEPTOSPIRA PATOC I MERUPAKAN STRAIN BAKTERI DALAM KELOMPOK NON PATOGEN YANG SERING DITEMUKAN PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS

Bina Ikawati\*, Dewi Marbawati\*

### ABSTRACT

Leptospirosis is one of zoonotic disease that needs serious attention from health practician and health programmer. This disease includes in the emerging infectious disease. Research from Loka Litbang P2B2 Banjarnegara in 2008 showed Leptospira of strain Patoc I (one of strain that include in non pathogenic bacteria) found in 60,4% of 63 human blood sample that positive for Leptospira which Microscopic Agglutination Test (MAT). Literature studies on Leptospira bacteria strain Patoc I thus done about to know the reason why strain Patoc I usually found in Leptospirosis case, and whether positive Patoc I in human specimen indicates someone suffering from leptospirosis.

Result showed Leptospira Sp strain Patoc I (Ames) or Patoc I (Paris) or Patoc I ATCC 23582 include in serovar *Patoc*, serogroup *Semaranga*, Genomospecies *Leptospira biflexa*, Genera *Leptospira*, family *Leptospiraceae*, ordo *Spirochaetales*, class *Spirochaetes*, Phylum *Spirochaetes*, Super Kingdom *Bacteria*. Patoc I usually showed cross reaction with many leptospira pathogenic bacteria. Therefore Patoc I used as common indicator of Leptospirosis. Positive with Patoc I mostly indicates leptospirosis sufferer but probably from strain that not available in "battery antigen test MAT" in laboratory diagnosis. Research in laboratorium showed there was possibility of Patoc I genetic mutation.

Key words: bacteria, leptospira, Patoc I

### PENDAHULUAN

Leptospirosis merupakan salah satu penyakit binatang (zoonosis) yang memerlukan upaya penanggulangan yang serius. Penyakit ini dikelompokkan dalam *the emerging infectious disease*. Di dunia, leptospirosis pertama kali dikenali oleh Adolf Weil pada tahun 1886 dalam artikel berjudul *Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit* yang terbit dalam *Deutsche Archive für klinische Medizin*. Dalam tulisannya beliau tertarik pada suatu penyakit menular disertai dengan *splenomegali, jaundice dan nephritis*, 90 tahun kemudian mikroorganisme penyebabnya ditemukan<sup>1</sup>. Setelah saat itu banyak diketahui beberapa jenis Leptospira ditemukan baik pada manusia maupun hewan. Sampai saat ini terdapat Lebih dari 170 serotype Leptospira pathogen telah diidentifikasi dan hampir setengahnya terdapat di Indonesia. Jenis Leptospira di dunia sudah mencapai 23 serogrup dan 240 serotype.

Di Indonesia, kasus Leptospirosis pertama kali ditemukan di Sumatera pada tahun 1971. Pada tahun yang sama di Jakarta, berhasil diisolasi organisme patogen Leptospira pada pasien yang dirawat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Penyakit tersebut diketahui menyebar pada tikus domestik, sehingga sangat memungkinkan terjadi penularan pada manusia karena kontak dengan lingkungan yang terkontaminasi bakteri Leptospira yang virulen. Kasus Leptospirosis banyak dijumpai sesudah banjir atau pada musim-musim penghujan<sup>2</sup>. Namun demikian penelusuran kami tentang sejarah Leptospirosis di Indonesia, mencatat bahwa pada tahun 1937 strain Veldrat

Semarang berhasil diisolasi oleh Sardjito, pada tahun 1937 dan berulang-ulang memberikan hasil positif pada *agglutination test* dengan Leptospirosis sera, meskipun pada perkembangan selanjutnya dibuktikan bahwa Veldrat Semarang dikategorikan sebagai leptospira biflexa (non patogen).<sup>3</sup> Djunaidi menyebutkan data dari *International Leptospirosis Society* (ILS) menyatakan bahwa Indonesia merupakan negara endemik leptospirosis peringkat 3 di dunia untuk mortalitas.<sup>4</sup> Angka kematian mencapai 2,5 % -16,45 % atau rata-rata 7,1 %. Angka ini dapat mencapai 56 % pada penderita berusia 50 tahun ke atas.<sup>5</sup> Daerah persebaran di Indonesia yaitu di daerah dataran rendah dan perkotaan seperti Pulau Jawa, Sumatera, Kalimantan dan Sulawesi. Sedangkan persebaran kasus leptospirosis di Jawa Tengah termasuk Kabupaten Demak, Kota Semarang, Kabupaten Semarang, Kabupaten Purworejo dan Kabupaten Klaten.<sup>6</sup> Pada Provinsi DIY Leptospirosis ditemukan di daerah Sleman.

Bakteri *Leptospira* menular ke manusia dapat secara langsung melalui kulit yang terluka, mukosa hidung, mulut maupun mata atau secara tidak langsung melalui air, tanah, lumpur, tanaman, makanan terkontaminasi *Leptospira* sp. Sejak masuknya bakteri sampai menjadi sakit membutuhkan waktu antara 2 hari sampai 4 minggu. Bakteri ini hidup di ginjal dan dikeluarkan melalui urine.<sup>7,8</sup>

Diagnosis leptospirosis ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium. Terdapat beberapa cara pemeriksaan leptospirosis salah satunya adalah menggunakan MAT (*Microscopic Agglutination Test*),

\* Peneliti Loka Litbang P2B2 Banjarnegara

sampai saat ini MAT menurut ILS merupakan *gold standar* untuk pemeriksaan Leptospirosis. Namun demikian cara klasifikasinya kurang jelas. Saat ini sudah dikembangkan cara klasifikasi yang lebih baik, yaitu klasifikasi berdasarkan perbedaan yang terdapat di dalam gen. Namun demikian MAT umumnya masih banyak digunakan di Indonesia untuk penegakan diagnosis Leptospirosis, meskipun sangat jarang laboratorium yang mampu melaksanakan pemeriksaan Leptospirosis.

Salah satu jenis bakteri *Leptospira* non patogenik yang sangat menarik adalah strain bakteri Patoc I. Berbagai penelitian yang bersifat molekuler mengenai strain ini banyak dilakukan. Strain ini juga banyak ditemukan pada penderita positif Leptospirosis. Pada penelitian Loka Litbang P2B2 Banjarnegara selama tahun 2008 menunjukkan strain Patoc I ditemukan pada 60,4% dari 63 sampel darah yang diperiksa dan menunjukkan positif *Leptospira* dengan uji MAT. Berbagai pendapat berkembang termasuk kemungkinan perubahan virulensi dari strain Patoc I. Keunikan dari strain ini menarik minat penulis untuk melakukan penelusuran literatur mengenai bakteri *Leptospira* strain Patoc I. Penekanan dalam penelusuran study literatur ini meliputi taxonomi bakteri *Leptospira* strain Patoc I, teori-teori yang ada seputar mengenai bakteri Patoc I mengapa sering ditemukan pada penderita Leptospirosis serta apakah ditemukannya bakteri *Leptospira* Patoc I dikategorikan seseorang menderita Leptospirosis ataukah tidak, dan kemungkinan adanya mutasi genetik dari bakteri Patoc I.

## METODOLOGI

Tulisan ini merupakan analisis data sekunder yang didapatkan dari data penelitian serta tinjauan literatur.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Famili *Leptospiraceae* hanya terdiri dari tiga genera yaitu: *Leptonema*, *Turmerica*, dan *Leptospira*. Genus *Leptospira* terdiri dari 10 genomospesies dan yang paling penting adalah, *L. interrogans* merupakan kelompok patogenik dan *L. biflexa* merupakan kelompok non patogenik. Masing-masing genomospesies dibagi lagi menjadi 23 serogrup yang di dalamnya terdapat serovar yang memiliki hubungan antigenik. Sampai saat ini sudah dikenal lebih dari 250 serovar<sup>9</sup>. Termasuk kedalam bakteri *Leptospira* patogen adalah species *Leptospira interrogans*, *L. alexanderi*, *L. bogspetersenii*, *L. fainei*, *L. genomospesies*, *L. inadai*, *L. kirschneri*, *L. meyeri*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. weilii*, *L. wolbachii*, *Leptonema illini*, *Turneria(Leptospira) parva*, sedangkan yang termasuk dalam bakteri *Leptospira* non patogen adalah *L. biflexa*. Secara taxonomi bakteri *Leptospira* strain Patoc I (Ames) atau Patoc I (Paris) atau Patoc I ATCC 23582 termasuk serovar *Patoc*, serogroup *Semaranga*, Genomospesies *Leptospira biflexa*, Genera *Leptospira*,

famili *Leptospiraceae*, ordo *Spirochaetales*, class *Spirochaetes*, Phylum *Spirochaetes*, Super Kingdom *Bacteria*.<sup>10</sup> Identifikasi bakteri *Leptospira* pada awalnya dilakukan klasifikasi berdasarkan uji serologis dengan MAT dan saat ini sejalan dengan perkembangan biomolekuler klasifikasi dilakukan dengan uji genetik berdasarkan struktur DNA yang ada. Meskipun demikian sampai saat ini penggunaan uji genetik belum banyak<sup>11</sup> Kedua kelompok *Leptospira* ini dapat dibedakan secara laboratoris yaitu, *L. biflexa* tumbuh pada suhu 13 °C, dapat tumbuh bila ada 8- azaguanine (225 µg/ml), dapat berubah bentuk menjadi sel sferis di dalam 1 µ NaCl.<sup>10,11</sup> Selain itu, jenis *Leptospira* ini dapat dibedakan berdasarkan tes ELISA menggunakan antibodi monoklonal spesifik *Leptospira* patogen, di mana bila dengan *Leptospira* non-patogen tidak bereaksi. Teknologi PCR dengan primer spesifik juga dapat digunakan untuk membedakan kedua kelompok *Leptospira*. Penelitian untuk membedakan *Leptospira* patogen dan non-patogen yang terdapat di dalam air telah dilakukan oleh Mugia *et al.* (1997) dengan melihat Lipopolisakarida (LPS). Kemampuan ini sangat berguna untuk epidemiologi dalam program kesehatan masyarakat. Lipopolisakarida merupakan antigen utama yang terlibat dalam klasifikasi serologis. Heterogenitas struktural dalam komponen karbohidrat LPS yang beragam berasal dari perbedaan di dalam gen yang terlibat dalam biosintesis LPS, merupakan dasar adanya tingkat variasi antigenik yang sangat luas yang dapat diamati pada serovar. Klasifikasi berdasarkan serologis tampaknya akan digantikan oleh klasifikasi berdasarkan genetik. Klasifikasi genotipe sangat berbeda dengan klasifikasi berdasarkan serologis, karena di dalam genomospesies sering ditemukan serovar yang berasal dari *L. interrogans* dan juga dari *L. biflexa*. Adanya heterogenitas genetik sudah dikenal sejak dahulu. Dengan melakukan studi berdasarkan hibridisasi, maka saat ini sudah dikenal lebih dari 16 genomospesies.<sup>12</sup>

Strain Patoc I adalah strain *Leptospira* yang pertama kali dideskripsikan oleh Wolbach, and Binger pada tahun 1914 dalam artikel berjudul *Notes on a filterable spirochete from fresh water: Spirocheta biflexa (new species)*. dalam Journal of Medical Research. Beberapa tahun setelah ditemukannya bakteri *Leptospira* patogen berkembang spekulasi mengenai kemungkinan evolusi dari patogenik *Leptospira* dari *Leptospira* yang hidup bebas di air (analog dengan *Leptospira biflexa*) menjadi patogen terkait kemampuannya menembus tubuh hewan. Teori ini kenal dengan "Umwandlung" teori (teori transformasi/perubahan bentuk) dan diusung oleh Uhlenhuth dan oleh Baermann pada sekitar 1920-1930. Penelitian dilakukan dengan mengkultur serum dan jaringan tubuh hewan. bahkan "berhasil" melakukan infeksi buatan pada manusia yang menghasilkan gejala demam dengan menggunakan bakteri strain dari air (analog dengan *Leptospira biflexa*). Hasil penelitian

mendukung hanya ada satu jenis *Leptospira*, yang dapat berubah karakteristik menurut keadaan lingkungan.

Teori ini ditelaah secara kritis oleh Wolf pada tahun 1978 dalam *Historical Review. The possible pathogenicity of water leptospires (L. biflexa)* 1920-1930 dalam jurnal *Tropical and Geographical Medicine*. Dalam telaahnya Wolf menyatakan bahwa penelitian dilakukan dengan kotor dan tanpa mengidentifikasi kultur yang dilakukan, tanpa memperhatikan kemungkinan reaksi silang pada hewan coba di laboratorium, kejadian tidak ilmiah dan tanpa kritik disosialisasikan dan diterima luas saat itu. Observasi dan teori yang diajukan hampir dapat dipastikan berasal dari kesalahan laboratorium yang besar, yang dievaluasi tidak secara ilmiah dan dipertahankan hampir tanpa kritik dan eksperimen yang tidak ilmiah.<sup>1</sup>

Selain Patoc I terdapat juga strain lain yang banyak dipakai sebagai serodiagnosis leptospirosis yaitu Strain Veldrat Semarang 173 dan Madida (*Serotypes Semaranga*), Strain Lublin (*Serotypes Patoc*), dan Strain Sao Paulo (*Serotypes Sao Paulo*) yang semuanya termasuk dalam serogroup *Semaranga*. Hasil penelitian Addamiano dan Babudieri menyatakan jenis *Leptospira biflexa* tersebut diatas banyak menunjukkan reaksi yang sama dengan *Leptospira* pathogen yang sering dijumpai pada manusia, namun tidak menunjukkan reaksi yang sama pada *Leptospira* pathogen yang umumnya dijumpai pada hewan. Sehingga *Leptospira biflexa* tersebut dapat dipakai sebagai serodiagnosis pada manusia, namun tidak pada hewan (dalam penelitian tersebut yang digunakan yaitu *Icterohaemorrhagie, Copenhageni, Pomona, Bataviae and Canicola*)<sup>3</sup>. Hasil yang menunjukkan bahwa Patoc I kurang tepat dipakai pada serodiagnosis Leptospirosis pada hewan juga merupakan kesimpulan dari penelitian Girio dan Mathias yang meneliti mengenai penggunaan Patoc I untuk serodiagnosis *Leptospira* pada babi. Bakteri patogen yang digunakan yaitu *Canicola, Grippothyposa, Hardjo, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Tarassovi* dan *Woffi*.<sup>13</sup>

Komunikasi personal dengan Prof Solly Faine salah satu penyusun buku *Leptospira and Leptospirosis* beliau menyatakan bahwa beberapa *Leptospira* patogen dapat bereaksi dengan Patoc I pada MAT. Dengan kata lain, Patoc I dapat menjadi indikator umum dari infeksi Leptospirosis. Reaksi dengan Patoc I menunjukkan infeksi dengan strain bakteri *Leptospira* dari strain yang tidak tersedia pada "battery antigen test MAT" (strain yang digunakan untuk MAT pada laboratorium). atau reaksi dengan Patoc I menunjukkan adanya reaksi silang dengan strain yang telah didiagnosis (yang menunjukkan reaksi positif), dengan kata lain Patoc I juga bereaksi dengan beberapa strain *Leptospira* patogen. Jika darah yang diperiksa tersebut hanya positif bereaksi dengan Patoc I, kita perlu mengetahui berapa banyak strain *Leptospira* yang kita pakai dalam MAT yang kita lakukan, karena reaksi dengan Patoc I besar kemungkinan menunjukkan reaksi positif dengan bakteri

patogen diluar dari antigen yang kita pakai dalam uji MAT. Itulah salah satu sebab Patoc I meskipun bakteri non patogen, karena kemampuannya menjadi indikator umum dari infeksi Leptospirosis (diketahui Patoc menunjukkan reaksi silang dengan berbagai strain bakteri *Leptospira* patogen) selalu digunakan sebagai "battery antigen" pada MAT.<sup>14</sup>

Penggunaan Patoc I dalam penelitian lapangan pada 9 laboratorium lapangan dan satu laboratorium rujukan menunjukkan keefektifan bakteri Patoc I sebagai indikator umum Leptospirosis. Dalam penelitian menunjukkan ketepatan 90% reaksi Patoc I untuk mendeteksi positif Leptospirosis dengan menggunakan *Complement Fixation Test(CFT)*. Berikut ini adalah strain yang menunjukkan reaksi silang dengan Patoc I pada penelitian tersebut yaitu serotype : *pomona, sejroe, hyos, canicola, bataviae, grippothyposa, hebdomadis, saxkoebing*<sup>15</sup>.

Namun demikian sejalan dengan kemajuan di bidang biomolekuler saat ini penelitian mengenai *L. biflexa* banyak dilakukan. Penelitian dari Pasteur Institute menyimpulkan bahwa karakteristik dari *L. biflexa hklep and rrlep mutants*, yaitu *L. biflexa* yang dimutasi di laboratorium pada heme (*histidin kinase/Hklep*) dan regulator/*Rrlep* menunjukkan bahwa fungsi *Hklep* dan *Rrlep* dapat mengantikan hem E dan hem L yang ada pada *Leptosira* patogen. Penemuan ini menunjukkan bahwa *Hklep/Rrlep* penting untuk pertumbuhan *in vitro* dari *L. biflexa*, dan menyarankan bahwa 2 komponen sistem ini termasuk pada mekanisme komplek yang mengatur alur biosintetik heme. Namun perlu dicatat bahwa mutasi ini dilakukan di laboratorium dan *L. biflexa hklep and rrlep* mutasi hanya tumbuh dengan heme dan heme prekursor, serta hanya tumbuh pada media EMJH yang ditambahkan hemin. Akan tetapi, peran secara pasti dari kedua komponen ini belum jelas dan membutuhkan penelitian lebih lanjut yang sebaiknya mempelajari tentang hal-hal menyangkut biokimia dan transkripsional dari homoogus dua komponen sistem pada *leptospira* patogen, sebagai transport heme, penyimpanan dan metabolisme yang sangat penting untuk bakteri patogen, sistem inilah mungkin yang berperan pada potensi untuk menjadi leptospirosis patogen. Penelitian ini ingin menunjukkan bahwa ada kemungkinan mutasi dari *Leptospira biflexa* menjadi patogen meskipun mutasi tersebut dibuat di laboratorium.<sup>16</sup> Berbagai hasil penelitian mengenai bakteri *Leptosira* Patoc I masih terus berkembang, dan adanya kemungkinan perkembangan dari teori mengenai bakteri *Leptospira* Patoc I sejalan dengan perkembangan teknologi yang menunjang kegiatan penelitian. Namun demikian kiranya uraian yang merupakan rangkaian dari hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan dapat menjawab rasa penasaran tidak hanya bagi penulis juga bagi pembaca yang ingin mengetahuinya.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelusuran-penelusuran tersebut penulis

berkesimpulan bahwa :

1. Bakteri *Leptospira* strain Patoc I dengan nama lain Patoc I (Ames) atau Patoc I (Paris) atau Patoc I ATCC 23582 termasuk serovar Patoc, serogroup Semaranga, Genomospecies *Leptospira* biflexa, Genera *Leptospira*, famili *Leptospiraceae*, ordo *Spirochaetales*, class *Spirochaetes*, Phylum *Spirochaetes*, Super Kingdom Bacteria.
2. Adanya reaksi silang antara Patoc I dengan bakteri *Leptospira* patogen (utamanya pada strain yang sering dijumpai pada manusia) tidak menunjukkan bahwa Patoc I termasuk patogen atau telah berubah sifat patogenitasnya dari non patogen ke patogen (bermutasi)
3. Pemeriksaan yang menggunakan prinsip reaksi antigen antibody (misalnya MAT) yang menunjukkan positif Patoc I karena strain ini memang dipakai dalam "battery antigen test MAT" dan banyaknya reaksi silang dari strain Patoc I ini dengan banyak strain bakteri patogen, sehingga jika positif Patoc I saja tidak diartikan negatif Leptospirosis, namun diartikan positif Leptospirosis karena besar kemungkinan mengandung strain patogen namun tidak ada dalam "battery antigen test MAT".
4. Ada kemungkinan mutasi genetik dari Patoc I dalam uji coba skala laboratorium, namun perlu penelitian lebih lanjut

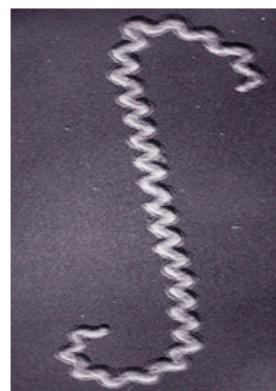
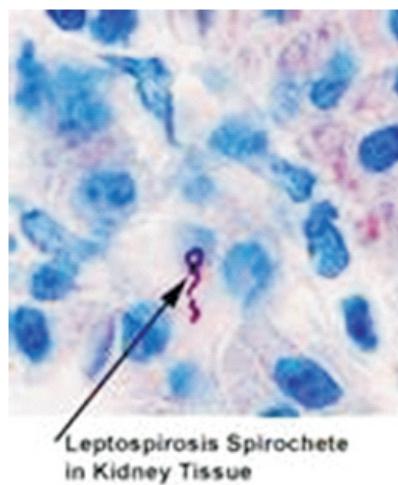
## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan Terimakasih kami sampaikan kepada beberapa teman diskusi (yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu) dan utamanya Prof Solly Faine meskipun tidak bertatap muka langsung dan berkomunikasi

melalui media internet telah berkenan memberikan bahan-bahan bacaan dan menjawab e-mail dari kami.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Faine S, B. Adler, C. Bolin, P. Perolat. *Leptospira and leptospirosis*. Second Edition. MediSci. Melbourne, Australia. 1999
2. Ima Nurisa, Penyakit Bersumber Rodensia ( Tikus dan Mencit) di Indonesia. Jurnal Ekologi Kesehatan Vol 4 N0 3 2005 :308 - 319.
3. Addamiano, L and B. Babudieri. *Waters Strain of Leptospira in The Serodiagnosis of Human and Animal*. Bulletin WHO, 1968, 39, 925-934
4. Djunadi, Djoni. *Kapita Selekta Penyakit Infeksi. Ehrlichiosis, Leptospirosis, Ricketsiosis, Antraks, Penyakit Pes*. UMM Press. Malang. 2007. hal 19-40
5. Simanjuntak. *Leptospirosis, Demam Banjir yang Mematikan*. <http://www.leptospirosis>, demam banjir yang mematikan, htm. 2001. diakses tanggal 16 April 2008
6. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Evaluasi dan Kebijakan ProgramP2B2 Di Jawa Tengah. 2007
7. www.google.com Leptospirosis. The need to Know. diakses tanggal 16 April 2008
8. World Health Organization. International Leptospirosis Society. Human leptospirosis : guidance for diagnosis, surveillance and control. World Health Organization 2003
9. Collins RA. Leptospirosis. Biomed Scientist 2006; 116-121. Klasifikasi Dan Teknik Klasifikasi Bakteri *Leptospira* Classification and Classification Techniques of *Leptospira* Bacteria I



sumber : www.google.com. gambar leptospira. diakses 16 mei 2008

Gambar. Bakteri *Leptospira* pada jaringan ginjal dan leptospira pada dark microscope

- Made Setiawan
10. [//www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/browser](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/browser). diakses tanggal 17 Februari 2009
  11. Made Setiawan, I. Klasifikasi dan Teknik Klasifikasi Bakteri Leptospira. Media Litbangkes Vol.XVIII. Nomor 2 Tahun 2008
  12. I Made Setiawan. Klasifikasi dan Teknik Klasifikasi Bakteri Leptospira. *Media Litbang Kesehatan Volume XVIII Nomor 2 Tahun 2008*
  13. JS Girio, Raul and Luis A Mathias. *Use of Saphrophytic Leptospira Strains In The Serodiagnosis of Experimental Leptospirosis In Guinea Pigs*. Rev. Inst. Med.Trop.Sao Paulo.30 (2) :91-94, 1988
  14. Faine, Solly. Komunikasi personal melalui email tanggal 19 Agustus 2009
  15. MD Elian, Marius and I Nicoara,MD. The Use of Leptospira biflexa Patoc Antigen In Field Investigations of Leptospirosis. World Health Organization Bulletin, 1964, Vol.31,page: 359-363
  16. □ Louvel Helene, Jean-Michel Béthon and Mathieu Picardeau. Heme Rescues a two-component System Leptospira biflexa Mutant. BMC Microbiology 2008, 8:25 doi:10.1186/1471-2180-8-25 <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/8/25>. diakses Agustus 2009.