



MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI (MKPD)
Karakteristik dan Klasifikasi Bakteri *Streptococcus suis*

DOSEN PENGAMPU MATA KULIAH:

Dr. dr. I Dewa Made Sukrama, M.Si., Sp.MK(K)

MAHASISWA:

dr. Tjokorda Istri Pramitasuri, S.Ked., M.Biomed

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

2020

PENDAHULUAN

Bakteri *Streptococcus suis* tergolong ke dalam kelompok anaerob fakultatif gram positif yang dapat menyebabkan manifestasi klinis berupa meningitis, syok sepsis, endokarditis, dan peritonitis bakteri (Feng *et al.*, 2014). Mayoritas insiden akibat *S. suis* berada pada daerah industrial yang memproses dan mengonsumsi olahan daging babi (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Secara global, sejak tahun 2002 hingga 2013 terdapat lebih dari 1.600 kasus infeksi *S. suis* yang dilaporkan pada manusia yang mayoritas berasal dari negara-negara benua Asia dan sisanya berasal dari Eropa dan benua lain di dunia (Dutkiewicz *et al.*, 2017). Penduduk yang berprofesi di bidang peternakan serta industri produk olahan babi berisiko lebih tinggi untuk terjangkit *S. suis* (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014, Wertheim *et al.*, 2009). Prevalensi kumulatif tertinggi kasus infeksi *S. suis* pada benua Asia berada di Thailand dan diikuti oleh Vietnam. Penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014-2017 menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 40 kasus meningitis *S. suis* (Susilawathi *et al.*, 2019).

Meningitis merupakan manifestasi klinis tersering dari *S. suis* dan berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas yang signifikan pada manusia dan babi (Wertheim *et al.*, 2009). Pasien meningitis suis yang mampu bertahan hidup berpotensi untuk mengalami morbiditas akibat sequele infeksi pada neuron vestibulokoklearis yaitu tuli sensorineural (Huong *et al.*, 2014). Penelitian dalam

bidang neuroinfeksi saat ini berfokus pada identifikasi target terapeutik dan kandidat vaksin potensial (Segura *et al.*, 2017).

Strain *S. suis* terklasifikasikan ke dalam 35 serotipe (1/2 dan 1 hingga 34) (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Pada manusia, serotipe *S. suis* yang paling prevalen adalah serotipe 2 (86,5%), diikuti oleh serotipe 14 (2,3%), dan serotipe 1 (0,6%) (Huong *et al.*, 2014). *S. suis* serotipe 2 tidak hanya memiliki risiko tertinggi secara epidemiologi, namun juga memiliki virulensi yang paling agresif dibandingkan dengan subtipe lainnya (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Virulensi *S. suis* serotipe 2 diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok, yaitu virulensi tinggi, sedang, dan tidak virulen (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Virulensi ditentukan dari susunan sekuen asam amino dan diklasifikasikan menjadi faktor virulensi, informasi molekuler, proses seluler, dan metabolisme yang berbeda-beda (Segura *et al.*, 2017, Wongsawan *et al.*, 2015).

Makalah ini akan membahas mengenai karakteristik bakteri dan klasifikasi *S. suis* yang menjadi dasar dalam pembahasan mengenai potensi virulensi dan mekanisme patogenesis dari penyakit akibat infeksi *S. suis*.

TINJAUAN PUSTAKA

Karakteristik Bakteri *Streptococcus suis* (*S. suis*)

Streptococcus suis (*S. suis*) adalah bakteri gram positif anaerob fakultatif yang memiliki rerata ukuran 1,0 – 1,5 µm, berbentuk *coccus* (bulat) dengan konfigurasi soliter, berpasangan atau bergabung dalam rantai pendek (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). *S. suis* tumbuh dengan baik pada lingkungan *aerobiosis* namun pertumbuhannya optimal dengan kondisi mikroaerofilik (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Mayoritas *strain* dari *S. suis* adalah *alpha-haemolytic* yang tumbuh pada plat agar darah sapi dan domba dalam 24 jam, dengan inkubasi 37°C (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). *S. suis* diklasifikasikan ke dalam famili Streptococcaceae, ordo Lactobacillales, dan filum Firmicutes (Dutkiewicz *et al.*, 2017). Identifikasi sekuen genomik yang dikombinasikan dengan sifat genetik bakteri menunjukkan bahwa *strain* epidemik *S. suis* serotipe 2 memiliki *pathogenicity island* atau *PAI* yang spesifik yaitu 89K (Chen *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2008; Holden *et al.*, 2009; Hu *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2011). *PAI* 89K dengan *transposon-like essence* dapat menyebabkan *T4SS-mediated horizontal transfer* pada spesies *S. suis* yang bersifat epidemik (Feng *et al.*, 2008). Walaupun saat ini peneliti telah mempublikasikan banyak studi yang menunjukkan potensi virulensi *S. suis* secara molekuler dan genetik, namun interaksi antara patogen dan sel inang belum diketahui secara komprehensif (Li *et al.*, 2007).

Transmisi *S. suis* pada babi sebagai reservoir alaminya berlangsung secara vertikal dan horizontal (Feng *et al.*, 2014). Pada mulanya, *S. suis* akan berkoloni pada tonsil hewan yang sudah terkontaminasi dan hewan tersebut tidak mengalami gejala (bertindak sebagai karier), namun pada kondisi tertentu berupa disfungsi antibodi maternal, babi yang bertindak sebagai karier tersebut akan mengalami bakteremia, septikemia, dan/atau meningitis akibat dari diseminasi bakteri di tonsil dan permukaan mukosa lainnya (Okura *et al.*, 2016).

Mekanisme yang diperlukan oleh *S. suis* untuk menyebabkan tanda dan gejala penyakit terdiri dari beberapa langkah, yaitu bakteri harus dapat menembus *barrier* epitel, memasuki aliran darah dan bertahan dari serangan imun inang, menginvasi organ viseral, serta menyebabkan respon inflamasi yang bersifat destruktif (Lun *et al.*, 2003, Meng *et al.*, 2016, Pascual *et al.*, 2012). Pada manusia, transmisi diawali oleh kolonisasi patogen pada lesi kulit atau melalui rute oral. Patomekanisme infeksi *S. suis* pada manusia juga melewati tahapan yang sama dengan babi. Apabila individu dapat bertahan hidup dari kondisi septikemia, maka infeksi akan berlanjut dan menimbulkan manifestasi klinis meningitis. Fase infeksi dipengaruhi oleh virulensi bakteri. *S. suis* diklasifikasikan menjadi beberapa serotipe, dengan kemampuan virulensi yang berbeda-beda (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014, Pan *et al.*, 2015).

Klasifikasi *S. suis* berdasarkan Serotipe dan *Sequence Type* (ST)

Identifikasi *strain S. suis* yang diisolasi dari sampel darah babi maupun manusia melibatkan metode pengelompokan serotipe yang memperkaya pengetahuan mengenai

identitas patogen. Hingga saat ini telah terdapat 35 serotipe *S. suis* yang didefinisikan berdasarkan sifat antigenisitas dari setiap *Capsular Polysaccharide* (CPS) yang dimiliki (Gottschalk *et al.*, 2010). Serotipe 32 dan 34 memiliki keragaman genetik yang berbeda dengan serotipe lain berdasarkan analisis sekuen dari 16S rRNA dan gen *cpn60*, sehingga kedua serotipe tersebut dipertimbangkan untuk dikelompokkan ulang menjadi spesies yang berbeda, yaitu *Streptococcus orisratti* (Brousseau *et al.*, 2001). Serotipe 20, 22, 26, dan 33 juga dipertimbangkan untuk reklasifikasi, karena dianggap tidak sesuai dengan karakteristik *S. suis* (Tien Le *et al.*, 2013). Klasifikasi serotipe merupakan salah satu topik riset strategis yang mendukung pengembangan riset lainnya dari *S. suis* (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014).

Metode yang digunakan dalam mengidentifikasi serotipe *S. suis* terdiri dari beberapa jenis, yaitu serologi, multiplex *Polymerase Chain Reaction* (PCR), identifikasi biokimia dengan *rapid multi-test kit*, serta *Multilocus Sequence Typing* (MLST) (Okura *et al.*, 2016). Metode serologi terdiri dari uji ko-aglutinasi, *Capillary Precipitation Test* (CPT), atau dengan reaksi kapsuler Neufeld dengan referensi berupa antisera, yang lazim dilakukan pada laboratorium di Amerika Utara. *Cross-reaction* terjadi pada beberapa serotipe yang diperkirakan terjadi akibat struktur CPS yang mirip, contohnya pada serotipe 6 dan 16, 2 dan 22, serta 1 dan 14. Metode kedua yaitu identifikasi biokimia menggunakan *multitest kit*, diklaim dapat membedakan serotipe 1 dan 2 berdasarkan prinsip fermentasi glukosa. Walaupun demikian, hingga saat ini belum terdapat studi yang menjelaskan hubungan antara serotipe dan sifat biokimianya

(Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Sehingga, hasil dari pemeriksaan serotipe *S. suis* dengan metode *multitest kit* sering disebut sebagai hasil yang tidak terkonfirmasi antisera dan/atau PCR (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014).

Multiplex PCR adalah metode identifikasi molekuler serotipe *S. suis* selanjutnya yang menggunakan prinsip amplifikasi dari gen *cps* yang spesifik terhadap serotipe (Okura *et al.*, 2016). Kelebihan dari teknik ini adalah mampu mengidentifikasi lebih dari satu serotipe pada satu *strain* bakteri. Metode PCR untuk 35 serotipe *S. suis* yang telah teridentifikasi dikembangkan oleh peneliti Jepang. Kelemahan teknik ini adalah, serotipe 2 tidak dapat dibedakan dari serotipe 1/2, serta serotipe 1 yang tidak memiliki perbedaan bermakna dengan serotipe 14 (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014). Hal tersebut menimbulkan suatu permasalahan mendasar tentang penggunaan PCR sebagai metode diagnostik, mempertimbangkan bahwa serotipe 1, 1/2, 2, dan 14 adalah empat serotipe yang paling banyak diisolasi dari sampel jaringan darah babi ((Okura *et al.*, 2016, Salasia *et al.*, 2015, Wertheim *et al.*, 2009).

Multi Locus Sequence Typing (MLST) adalah metode yang digunakan dalam prospek jangka panjang dari studi surveilans global mengenai epidemiologi *S. suis* (Athey *et al.*, 2016, Estrada *et al.*, 2019, King *et al.*, 2002). Metode identifikasi serotipe berbasis DNA cenderung efektif hanya untuk epidemiologi jangka pendek karena berbasis pada *non-characterized genomic differences*, yang tidak dapat membedakan genotipe antara setiap isolat (King *et al.*, 2002). Prinsip MLST adalah membedakan berbagai jenis genotipe di dalam variasi genetik yang berkembang sangat pelan,

sehingga dapat memberikan gambaran epidemiologi secara global dan jangka panjang untuk seluruh bakteri penyebab meningitis dengan cara mengidentifikasi *Sequence Type* (ST) dalam suatu populasi (King *et al.*, 2002). Metode ini pertama kali dipublikasi oleh sebuah studi tahun 2002 yang menggunakan model MLST untuk *S. suis* menggunakan tujuh gen berbeda, yaitu *cpn60*, *dpr*, *recA*, *aroA*, *thrA*, *gki* dan *mutS* (King *et al.*, 2002). Kelebihan dari metode MLST adalah efektivitas dalam teknik yang digunakan (PCR dan sekuensing), serta data yang dapat diakses dengan lebih efisien menggunakan *S. suis MLST Database*, sehingga komunikasi dan perbandingan sekuen dan serotipe antar laboratorium dapat terfasilitasi dalam skala global (Goyette-Desjardins *et al.*, 2014).

Hingga tahun 2016, seluruh strain *S. suis* telah diklasifikasikan ke dalam 703 ST dengan bantuan metode MLST (Okura *et al.*, 2016). *S. suis* serotipe 2 yang digolongkan dalam *MLST Clonal Complex 1* (SS2/CC1) adalah strain yang sangat virulen bila dibandingkan dengan strain lainnya. *S. suis* serotipe 2 bersifat heterogen secara genotip dan fenotip, sehingga diklasifikasikan lebih detail ke dalam 16 *Sequence Type* (ST), tiga diantaranya yang paling virulen yaitu *virulent* ST1 (Eurasia), *highly virulent* ST7 (penyebab *outbreak* di China), dan *intermediate virulent* ST25 (Amerika Utara) (He *et al.*, 2014). Sejak satu dasawarsa terakhir, terdapat studi yang menggabungkan data dari MLST dengan keberadaan *marker S. suis* yang terkait dengan virulensinya pada tingkatan gen dan protein.

PENUTUP

Streptococcus suis (*S. suis*) adalah bakteri gram positif anaerob fakultatif yang memiliki rerata ukuran 1,0 – 1,5 μm , berbentuk *coccus* (bulat) dengan konfigurasi soliter, berpasangan atau bergabung dalam rantai pendek, dan sebagian besar di antaranya bersifat *alpha-haemolytic*. Hingga tahun 2016, seluruh strain *S. suis* telah diklasifikasikan ke dalam 703 ST dengan bantuan metode MLST. Dengan mengetahui karakteristik serta klasifikasi bakteri *S. suis*, analisis mengenai potensi dari setiap faktor virulensi dalam menginduksi terjadinya mekanisme infeksi dapat dilakukan dengan lebih komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Athey, T. B., Teatero, S., Lacouture, S., Takamatsu, D., Gottschalk, M. & Fittipaldi, N. 2016. Determining Streptococcus Suis Serotype From Short-Read Whole-Genome Sequencing Data. *Bmc Microbiol*, 16, 162.
- Brousseau, R., Hill, J. E., Prefontaine, G., Goh, S. H., Harel, J. & Hemmingsen, S. M. 2001. Streptococcus Suis Serotypes Characterized By Analysis Of Chaperonin 60 Gene Sequences. *Appl Environ Microbiol*, 67, 4828-33.
- Estrada, A. A., Gottschalk, M., Rossow, S., Rendahl, A., Gebhart, C. & Marthaler, D. G. 2019. Serotype And Genotype (Multilocus Sequence Type) Of Streptococcus Suis Isolates From The United States Serve As Predictors Of Pathotype. *J Clin Microbiol*, 57.
- Feng, Y., Zhang, H., Wu, Z., Wang, S., Cao, M., Hu, D. & Wang, C. 2014. Streptococcus Suis Infection: An Emerging/Reemerging Challenge Of Bacterial Infectious Diseases? *Virulence*, 5, 477-97.
- Fittipaldi, N., Segura, M., Grenier, D. & Gottschalk, M. 2012. Virulence Factors Involved In The Pathogenesis Of The Infection Caused By The Swine Pathogen And Zoonotic Agent Streptococcus Suis. *Future Microbiol*, 7, 259-79.
- Gottschalk, M., Xu, J., Calzas, C. & Segura, M. 2010. Streptococcus Suis: A New Emerging Or An Old Neglected Zoonotic Pathogen? *Future Microbiol*, 5, 371-91.
- Goyette-Desjardins, G., Auger, J. P., Xu, J., Segura, M. & Gottschalk, M. 2014. Streptococcus Suis, An Important Pig Pathogen And Emerging Zoonotic Agent-An Update On The Worldwide Distribution Based On Serotyping And Sequence Typing. *Emerg Microbes Infect*, 3, E45.
- He, Z., Pian, Y., Ren, Z., Bi, L., Yuan, Y., Zheng, Y., Jiang, Y. & Wang, F. 2014. Increased Production Of Suilysin Contributes To Invasive Infection Of The Streptococcus Suis Strain 05zyh33. *Mol Med Rep*, 10, 2819-26.
- Huong, V. T., Ha, N., Huy, N. T., Horby, P., Nghia, H. D., Thiem, V. D., Zhu, X., Hoa, N. T., Hien, T. T., Zamora, J., Schultsz, C., Wertheim, H. F. & Hirayama, K. 2014. Epidemiology, Clinical Manifestations, And Outcomes Of Streptococcus Suis Infection In Humans. *Emerg Infect Dis*, 20, 1105-14.
- King, S. J., Leigh, J. A., Heath, P. J., Luque, I., Tarradas, C., Dowson, C. G. & Whatmore, A. M. 2002. Development Of A Multilocus Sequence Typing Scheme For The Pig Pathogen Streptococcus Suis: Identification Of Virulent Clones And Potential Capsular Serotype Exchange. *J Clin Microbiol*, 40, 3671-80.
- Li, Y., Gottschalk, M., Esgleas, M., Lacouture, S., Dubreuil, J. D., Willson, P. & Harel, J. 2007. Immunization With Recombinant Sao Protein Confers Protection Against Streptococcus Suis Infection. *Clin Vaccine Immunol*, 14, 937-43.

- Lun, S., Perez-Casal, J., Connor, W. & Willson, P. J. 2003. Role Of Suilysin In Pathogenesis Of Streptococcus Suis Capsular Serotype 2. *Microbial Pathogenesis*, 34, 27-37.
- Meng, F., Wu, N. H., Seitz, M., Herrler, G. & Valentin-Weigand, P. 2016. Efficient Suilysin-Mediated Invasion And Apoptosis In Porcine Respiratory Epithelial Cells After Streptococcal Infection Under Air-Liquid Interface Conditions. *Sci Rep*, 6, 26748.
- Okura, M., Osaki, M., Nomoto, R., Arai, S., Osawa, R., Sekizaki, T. & Takamatsu, D. 2016. Current Taxonomical Situation Of Streptococcus Suis. *Pathogens*, 5.
- Pan, Z., Ma, J., Dong, W., Song, W., Wang, K., Lu, C. & Yao, H. 2015. Novel Variant Serotype Of Streptococcus Suis Isolated From Piglets With Meningitis. *Appl Environ Microbiol*, 81, 976-85.
- Pascual, O., Ben Achour, S., Rostaing, P., Triller, A. & Bessis, A. 2012. Microglia Activation Triggers Astrocyte-Mediated Modulation Of Excitatory Neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, E197-205.
- Salasia, S. I. O., Artdita, C. A., Slipranata, M. & Artanto, S. 2015. "Diagnosis Infeksi Streptococcus Suis Serotipe-2 Pada Babi Secara Serologi Dengan Muramidase Released Protein (Serologically Diagnose Of Streptococcus Suis Serotype-2 Infection In Pigs Based On Muramidase Released Protein)". *Jurnal Veteriner*, 16, 489-496.
- Segura, M., Fittipaldi, N., Calzas, C. & Gottschalk, M. 2017. Critical Streptococcus Suis Virulence Factors: Are They All Really Critical? *Trends Microbiol*, 25, 585-599.
- Susilawathi, N. M., Tarini, N. M. A., Fatmawati, N. N. D., Mayura, P. I. B., Suryapraba, A. A. A., Subrata, M., Sudewi, A. A. R. & Mahardika, G. N. 2019. Streptococcus Suis-Associated Meningitis, Bali, Indonesia, 2014-2017. *Emerg Infect Dis*, 25, 2235-2242.
- Tien Le, H. T., Nishibori, T., Nishitani, Y., Nomoto, R. & Osawa, R. 2013. Reappraisal Of The Taxonomy Of Streptococcus Suis Serotypes 20, 22, 26, And 33 Based On Dna-Dna Homology And Soda And Recn Phylogenies. *Vet Microbiol*, 162, 842-9.
- Wertheim, H. F., Nghia, H. D., Taylor, W. & Schultsz, C. 2009. Streptococcus Suis: An Emerging Human Pathogen. *Clin Infect Dis*, 48, 617-25.
- Wongsawan, K., Gottschalk, M. & Tharavichitkul, P. 2015. Serotype- And Virulence-Associated Gene Profile Of Streptococcus Suis Isolates From Pig Carcasses In Chiang Mai Province, Northern Thailand. *J Vet Med Sci*, 77, 233-6.